

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 15

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE ET DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

SON ROLE POSSIBLE DANS L'ACTION DES EAUX FLUVIALES ET MARINES SUR CERTAINS MICROBES INTESTINAUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre SEMPÉ

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

Diplômé de Bactériologie et d'Hygiène de l'Université de Lyon

né à VERSAILLES (Seine-et-Oise) le 15 juin 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE
Son rôle possible dans l'action des eaux fluviales
et marines sur certains microbes intestinaux

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1925-1926 N° 15

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE ET DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

SON ROLE POSSIBLE
DANS L'ACTION DES EAUX FLUVIALES ET MARINES
SUR CERTAINS MICROBES INTESTINAUX

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Novembre 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre SEMPÉ

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

Diplômé de Bactériologie et d'Hygiène de l'Université de Lyon

R. UNIV. né à VERSAILLES (Seine-et-Oise) le 15 juin 1901



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinales.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, Hydologie et Climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	FIG.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Puériculture et hygiène de la première enfance.....	MM. CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
GARIN.	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
SAVY.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
FROMENT.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
THEVENOT (Lucien).	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
PIERY.	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ARLOING, président ; PIÉRY, assesseur ;
THÉVENOT Lucien et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE,
LE DOCTEUR LOUIS BIGNON

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Ravi trop tôt à mon affection.
Pieux souvenir.

A MA GRAND'MÈRE MATERNELLE

En témoignage de ma profonde
affection.

A MA MÈRE

Comme la tendresse qu'elle m'a
témoignée, ma reconnaissance pour
elle est infinie.

Qu'elle trouve dans l'hommage de
ce modeste travail la bien faible ex-
pression de ma piété filiale.

A MON BEAU-PÈRE, MONSIEUR MARTIN,
Vétérinaire major de 1^{re} classe en retraite
Chevalier de la Légion d'honneur

Il a guidé ma jeunesse et orienté
mon avenir. Il m'a toujours traité
comme son fils.

C'est comme son fils que je tiens
à lui témoigner tous mes remercie-
ments et ma sincère affection.

A MES SŒURS ET FRÈRES

A MES ONCLES ET TANTES

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING,

*Professeur de Bactériologie
et de Médecine expérimentale
Chevalier de la Légion d'honneur*

Il nous a inspiré ce travail et nous
a guidé durant son élaboration avec
la plus grande amabilité.

Il nous a fait le grand honneur de
vouloir bien en accepter la prési-
dence.

Qu'il soit assuré de toute notre
reconnaissance et de notre respec-
tueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL HAUDUROY

*Chef de Laboratoire de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Paris*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

TRAVAUX DU MÊME AUTEUR

- F. ARLOING, DUFOURT, BOUVIER et SEMPÉ : « Traitement d'une pyélonéphrite à colibacille par le bactériophage de d'Hérelle ». *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon* du 13 mai 1924; in *Lyon Médical*, LVI^e année, T. CXXXIV, 5 octobre 1924.
- F. ARLOING et SEMPÉ : « Propriétés empêchantes des eaux du Rhône et de la Saône sur le développement de certaines bactéries ». *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, T. XCI, 7 juillet 1924, p. 667.
- F. ARLOING, L. LANGERON et SEMPÉ : « Recherches comparatives sur l'action de certains agents physiques sur le bactériophage, une diastase et le complément. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, T. XCII, 19 janvier 1925, p. 260.
- F. ARLOING, SEMPÉ et CHAVANNE : « Propriétés antimicrobiennes de diverses eaux fluviales ou marines. Pouvoir bactériophagique ». *Bull. Ac. Méd.*, T. XCIII, 17 février 1925.
- F. ARLOING et SEMPÉ : « Pouvoir antimicrobien lytique d'eaux fluviales ou marines françaises et étrangères. Rôle possible du bactériophage ». (En cours de publication.)
- F. ARLOING et SEMPÉ : « Recherches sur la lyse microbienne avec des eaux d'Extrême-Orient. (Tonkin, Océan Indien, Mer Rouge) ». (En cours de publication.)

LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

Son rôle possible dans l'action des eaux fluviales
et marines sur certains microbes intestinaux

INTRODUCTION

Lorsqu'après deux ans de travaux et d'expériences, d'HÉRELLE publia, en septembre 1917, à l'Académie des Sciences, la découverte du *Bactériophagum intestinale*, un nouveau chapitre était créé en Biologie, et une voie aux larges horizons et riche en promesses était ouverte aux chercheurs. Ceux-ci furent nombreux, et bien des laboratoires — en France comme à l'étranger — s'orientèrent vers l'étude du *Phénomène de d'Hérelle*. Si les faits observés par cet auteur ne furent pas contestés, l'explication qu'il en donnait souleva des objections ; et, dès le début de 1920, les théories pathogéniques se heurtèrent en un débat qui n'est pas clos.

En 1921, d'HÉRELLE publia sa monographie sur « *Le Bactériophage, son rôle dans l'immunité* », mise au point très complète de cinq années de recherches et qui reste maintenant encore l'ouvrage le plus parfait sur la question. Les nombreuses expé-

riences décrites ont envisagé le problème sur toutes ses faces; et depuis l'on n'a fait que les développer, sans ajouter rien de vraiment nouveau, dont on ne puisse retrouver l'idée dans le livre cité ci-dessus. Quant à l'interprétation proposée par D'HÉRELLE, malgré les autres mécanismes donnés par différents auteurs, elle est encore celle qui semble expliquer le mieux les divers phénomènes et qui rallie le plus grand nombre de partisans.

Depuis, les publications affluèrent de toutes parts. Il est rare qu'un *Bulletin de la Société de Biologie* ne contienne une ou plusieurs notes sur le sujet. D'autres revues ou journaux médicaux font souvent paraître des articles originaux ou des mises au point. Partout, à l'étranger, il en est ainsi. La grande presse elle-même s'empara de la question...

Le travail que nous présentons se divise en deux parties :

Dans la première, nous relatons en une revue aussi complète que possible l'état actuel de la question du bactériophage à la fin de l'année scolaire 1924-1925.

Dans la seconde, nous exposons nos recherches personnelles montrant « le rôle du bactériophage dans l'action des eaux fluviales et marines sur certains microbes intestinaux ». Nous disons nos succès et aussi nos insuccès, classant les résultats, sans pouvoir trancher absolument une question trop complexe, qu'en raison du peu de temps dont nous disposons pour les travaux de laboratoire dans le courant même de nos études et du grand nombre

d'expériences à réaliser, nous n'avons pu étudier à fond. Nous n'avons pu envisager et surtout réfuter toutes les objections possibles et nous nous excusons de présenter une vue d'ensemble que le manque de matériel nous a empêché d'approfondir dans tous les détails.

Il nous reste à remercier très vivement tous ceux qui nous ont aidé et ont facilité notre étude.

Et d'abord notre Président de thèse, M. le Professeur Arloing, qui, pendant un an et demi, nous a reçu dans son laboratoire de la Faculté de Médecine à Lyon, toujours prêt à nous conseiller, toujours aimable, toujours encourageant. Nous n'oublierons pas ce Maître qui nous traitait en collaborateur et en ami, cherchant à effacer la distance du Professeur à l'élève, et nous le prions de trouver ici, ainsi que tous ses collaborateurs, MM. THÉVENOT, LANGERON et DUFOUT, l'assurance de notre profonde reconnaissance et de notre toute dévouée gratitude.

Nous ne saurions oublier non plus M. le Docteur HAUDUROY, chef du laboratoire de bactériologie à la Faculté de Médecine, à Paris. Nous lui devons de précieux conseils, au moment où nous avons commencé nos recherches et c'est à lui que nous sommes redevables de la plupart de nos souches de Bactériophage. Lui aussi ne chercha qu'à nous rendre service et à nous faciliter la tâche. Véritable maître en la matière, il fut pour nous un inspirateur trop lointain, mais toujours accueillant ; nous ne saurions trop l'en remercier.

Enfin, que tous ceux qui nous ont permis de réaliser ce travail, en se mettant très aimablement à notre disposition pour nous procurer des échantillons d'eaux, acceptent à nouveau tous nos remerciements et soient assurés de toute notre reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

**LE PRINCIPE BACTÉRIOPHAGE
EN BACTÉRIOLOGIE - EN PATHOLOGIE
EN THÉRAPEUTIQUE**

CHAPITRE PREMIER (1)

Historique - Le phénomène Caractères et propriétés

Historique.

D'HÉRELLE eut des précurseurs, et, s'il fut le premier, en 1917, à attirer l'attention sur le phénomène de la lyse, d'autres avant lui l'avaient observé. Lui-même d'ailleurs cite, dans l'introduction de son livre, les publications qu'il avait pu retrouver de HANKIN, TWORT et ELIAVA.

HANKIN, en 1896, avait signalé « l'action bactéricide des eaux de la Jumma et du Gange sur le vibron cholérique ».

ELIAVA, beaucoup plus récemment, constata le même pouvoir dans les eaux de la rivière Koura, à Tiflis.

(1) Nous tenons à signaler que, pour la rédaction de ce chapitre, nous nous sommes particulièrement inspiré de la monographie de d'Hérelle, 1921; des thèses de Bastin, Caublot et Boulet; et surtout de l'excellent livre récemment paru de M. Hauduroy.

GILDEMEISTER, en 1916, HOWARDS, en 1920, manipulèrent aussi probablement le *principe bactériophage*.

Quant à TWORT, certains voulurent voir en lui le véritable auteur de la découverte du bactériophage et rappelèrent sa publication de 1915, dans *The Lancet*, où il signalait avoir obtenu sur gélose, avec du staphylocoque isolé de pulpes vaccinales, ainsi qu'avec certains autres microbes, des colonies vitreuses et transparentes transmissibles en série. Mais alors qu'il se contenta d'exposer les faits, émettant diverses hypothèses, sans apporter aucune expérience en faveur de l'une ou de l'autre, il en fut tout autrement de D'HÉRELLE, qui multiplia les recherches et exposa dans son livre toute la question du bactériophage, laissant entrevoir toutes ses conséquences. Alors qu'il n'est même pas absolument certain que ces deux phénomènes soient identiques, ne peut-il pas paraître un peu excessif de parler maintenant du *phénomène de Twort-d'Hérelle* ?

Le Phénomène.

Nous rappellerons rapidement l'expérience princeps de D'HÉRELLE. Celui-ci filtrait tous les jours, après quelques heures d'étuve, une culture en bouillon d'une dizaine de gouttes de déjections d'un dysentérique grave à bacille type Shiga. Il ajoutait quelques gouttes de ce filtrat à un nouveau tube de bouillon commencé récemment avec le bacille de Shiga et remettait à l'étuve. Il ne se produisit rien d'anormal jusqu'au premier jour de l'amélioration de la maladie

où le tube de bouillon resta stérile. Ce bouillon filtré empêcha à nouveau le développement d'une autre culture jeune de bacille Shiga et le fait se reproduisit en série.

LA LYSE EN MILIEU LIQUIDE. — Du principe lytique (1), actif pour un microbe déterminé, ajouté à dose très faible (quelques gouttes) à une culture jeune de ce microbe, produit la lyse en un temps variable — selon son activité et la résistance microbienne — c'est-à-dire une destruction totale, sans dépôt, le liquide redevenant absolument clair, impossible à distinguer d'un tube de liquide neuf.

LA LYSE SUR MILIEU SOLIDE. — Si l'on prend une goutte de ce liquide renfermant les bactéries lysées et qu'on l'étende sur la surface inclinée d'un tube de gélose, celle-ci restera stérile. Pour obtenir les *plages* décrites par D'HÉRELLE, il faut un principe ou moins actif ou beaucoup plus dilué. Alors, au lieu de la culture normale du microbe occupant toute la surface de la gélose, on observe, disséminés sur le glacié normal de cette culture, des « *trous* » au niveau desquels la culture n'existe pas, variables en nombre et en largeur, selon l'activité du principe et le microbe envisagé, non modifiés d'ailleurs si on prolonge le séjour à l'étuve. De ces pla-

(1) Dès le début de cet exposé, nous signalons que nous employons indistinctement, comme des synonymes, les expressions : principe lytique, principe bactériophage, bactériophage.

ges, « colonies visibles du bactériophage invisible », il est facile de repartir pour obtenir de nouvelles lyses.

DEFENSE DE LA BACTERIE. — COLONIES SECONDAIRES. — CULTURES RESISTANTES. —

Cependant, il ne faudrait pas croire que le phénomène se présente toujours ainsi que nous venons de le résumer. Il y a lutte entre le microbe et son antagoniste le principe lytique. Celui-ci est plus ou moins virulent, celui-là plus ou moins résistant et certains germes, surtout ceux prélevés sur des cultures sur gélose vieilles de plusieurs jours, peuvent rester insensibles à la lyse. Il en résultera un aspect plus ou moins clair du bouillon ; bien plus, si l'on abandonne à lui-même un bouillon absolument clair, après un jour, quinze jours ou un mois, on observera parfois une *culture secondaire*. Les souches de bactériophage, actives au point de détruire toutes les bactéries de façon à ce qu'aucune culture secondaire ne se produise, sont rares ; et, pour notre part, nous n'en avons trouvé que pour le bacille dysentérique type Shiga.

Ces cultures secondaires sont très importantes à considérer. On les attribue actuellement à des germes ayant réussi à traverser les filtres de porcelaine, plus ou moins déformés, transformés par l'action du principe lytique et se développant à nouveau côte à côte avec le bactériophage, pour donner naissance à ces cultures de *microbes résistants*. On a étudié ces microbes et l'on a noté que leur morphologie

comme leurs réactions biochimiques (culture sur gélose, production de gaz, agglutinabilité, vitalité, virulence) étaient modifiées et ce n'est qu'après un certain nombre de réensemencements qu'ils reprennent leurs caractères primitifs (HAUDUROY).

Enfin, ces microbes résistants présentent encore un autre intérêt, c'est d'être souvent *lysogènes*, c'est-à-dire capables de provoquer une lyse spontanée — ce qui, signalons-le en passant, peut être une grosse cause d'erreur dans les expériences. — Résistants au bactériophage, ils le transportent avec eux et une sorte de trêve se fait entre les deux adversaires, l'un s'étant fortifié pour résister à la prise de l'autre trop faible pour en triompher.

Ces cultures résistantes lysogènes peuvent être débarrassées du bactériophage par l'action du sérum anti. Mais, en pratique, il n'y a jusqu'ici aucun procédé commode pour reconnaître si une souche est lysogène ou non.

ASPECT MICROSCOPIQUE ET ULTRAMICROSCOPIQUE. — D'HÉRELLE, dans son livre, rapporte les expériences suivantes, qui n'ont pas — à notre connaissance — été reprises par aucun auteur.

En prélevant, à des intervalles assez rapprochés, une goutte d'un milieu où s'opère une lyse très active pour le bacille de Shiga, il suivit — par l'examen microscopique et les colorations — les transformations de la bactérie lysée. Au début, son aspect est absolument normal ; puis, la colorabilité diminue pour un certain nombre de microbes ; on ob-

serve des débris informes et des granulations telles qu'on en voit dans les vieilles cultures normales de Shiga, quelques formes ellipsoïdales de 4 à 7 μ qui augmentent en quantité, en même temps que celle des bactéries normales diminuent ; enfin les débris informes (provenant probablement des bactéries détruites) disparaissent complètement. La lyse est terminée.

A l'ultramicroscope, les bacilles d'abord normaux présentent bientôt à leur intérieur des *granules* extrêmement fins, de plus en plus nombreux. Puis on remarque des *bacilles ventrus* et des corps sphériques renfermant 15 à 20 granules en moyenne. Enfin ces corps sphériques éclatent et les granules (ultramicrobes pour D'HÉRELLE, minuscules fragments microbiens pour HAUDUROY), sont mis en liberté.

NUMERATION. — D'HÉRELLE indique le procédé des *plages sur gélose*. On obtient d'abord des tubes étalons, que l'on formole et scelle à la lampe, titrés à 100, 200, 300, 400 millions de bacilles de Shiga par centimètres cubes. On prépare une émulsion concentrée de bacilles de Shiga jeunes, dont on verse une certaine quantité dans un tube de bouillon pour arriver à une opacité égale à celle du tube étalon choisi.

On prend par exemple 10 centimètres cubes de ce mélange titré et on l'additionne de 1/50.000^e de centimètre cube de bactériophage anti-Shiga. On agite et on prélève aussitôt 1/100^e de centimètre cube de l'émulsion, avec une ôse tarée, et on l'étale le

plus uniformément possible à la surface d'un tube de gélose inclinée. Après 21 heures, on compte les plages, admettant qu'à chaque plage correspond un seul principe lytique.

APPELMANS déclare la méthode des *dilutions* supérieure à celle des *plages*.

BECKERICH et HAUDUROY, ayant comparé les deux procédés, arrivent à ces conclusions :

« 1° Une moindre sensibilité de la méthode des *plages* avec les souches énergiques ;

« 2° Des faits contradictoires avec les souches d'activité moyenne ;

« 3° Une plus grande sensibilité de la méthode des *plages* (parfois cependant inutilisable) avec les souches d'activité minime. »

MULTIPLICATION. — D'HÉRELLE, avec des inoculations massives : 10 centimètres cubes d'émulsion et 1/25^e de centimètre cube de bactériophage, ou, au contraire, des inoculations à *l'unité*, montre que « la multiplication des ultramicrobes bactériophages est extrêmement rapide », « par à-coups successifs », « séparés par un intervalle de temps d'environ 75 minutes » et « qu'il suffit de la présence d'un seul ultramicrobe dans une émulsion bactérienne, pourvu qu'il provienne d'une souche au maximum d'activité, pour que la lyse des bactéries soit totale ».

BACTERIES SENSIBLES AU PRINCIPE LYTIQUE. — Avant de passer à l'étude des caractères du

phénomène, voici la liste des microbes pour lesquels on a trouvé un principe bactériophage :

Bacille dysentérique types Shiga, Hiss, Flexner, X; bacilles Coli, Typhique, Paratyphique A, Paratyphique B, Diphtérique, Cholérique, Pyocyanique, pesteux, de Friedlander, de Gaërtner, de la flacherie, de la pseudo-tuberculose des cobayes; bactéries du barbone, de la fièvre aphteuse, du hog-choléra; *Bacillus typhimurium*, *gallinarum*, *Proteus*, *Subtilis* ; *Staphylocoque*, *Entérocoque*. — C'est dire qu'aucun groupe n'est respecté.

A propos du bactériophage anticholérique, d'HÉRELLE met en garde contre « un principe bactériolysant non bactériophagable », qu'il a trouvé dans l'intestin de malades et qu'il ne faut pas confondre avec le principe lytique.

Signalons enfin deux essais négatifs, restés inédits, d'isolement d'un bactériophage anti-*micrococcus melitensis*, que nous avons tentés concurremment avec notre camarade et ami BARSOTTI, de Tunis.

Caractères et propriétés du principe bactériophage.

FILTRABILITE. — C'est là une des propriétés essentielles du principe lytique. C'est grâce à elle qu'il est possible de l'isoler. Il passe à travers les bougies de porcelaine même les plus serrées, les sacs de collodion à une ou deux épaisseurs, la membrane de Haen. En 1923, LEVADITI et NICOLAU ont publié que le bactériophage et les virus neurotropes traversent des filtres de collodion qui arrêtent les

albumines. PRAUSNITZ, par des expériences faites avec la membrane de Haen, lui attribue $0\ \mu\ 02$ de diamètre, dix fois moins que les plus petites bactéries visibles.

INVISIBILITE. — Cela découle du caractère précédent. Aucun examen microscopique, après n'importe quelle coloration, n'a jamais rien révélé. Quant aux granules vus par D'HÉRELLE à l'ultramicroscope, il est loin d'être certain que ce soient réellement des ultramicrobes bactériophages.

ACTION INDEFINIE EN SERIE. — Une goutte de filtrat d'une culture lysée reproduit la lyse. Avec la souche isolée dans son expérience princeps, D'HÉRELLE a effectué un nombre considérable de passages (plus de 1.200).

NECESSITE DE MICROBES VIVANTS. — Pour D'HÉRELLE, l'ultramicrobe est un « parasite obligatoire ». Sans préjuger de sa nature, il est reconnu par tous les auteurs que la multiplication du principe bactériophage — et par conséquent la lyse — ne se produit pas avec des bactéries tuées par un moyen quelconque.

Cette nécessité de bactéries vivantes peut même contribuer à expliquer l'échec plus ou moins complet de la lyse avec des microbes d'une culture âgée contenant une moins grande proportion d'éléments vivants.

SPECIFICITE. — POLYVALENCE. — Le principe lytique est actif pour la souche microbienne,

vis-à-vis de laquelle il a été isolé. Il peut ne l'être que pour elle seule ; beaucoup plus fréquemment, sa spécificité n'est pas rigoureuse et il présente des actions associées. Du reste, il est possible — par des passages — de le sensibiliser pour un autre germe, pour lequel il ne présentait tout d'abord aucune action ; et dans ce cas, il garde une virulence, toujours facile à mettre en évidence, pour la bactérie primitive.

VIRULENCE VARIABLE. — Cette propriété se confond un peu avec la précédente. Chaque souche de principe lytique possède une virulence propre. Pour chacune d'elle, il est possible de l'exalter ou de l'atténuer et les paragraphes qui suivent ne sont qu'une démonstration de ce fait.

Enfin, il est possible de titrer cette virulence en se basant sur la rapidité de la lyse en bouillon, sur le nombre de *plages* obtenues par la méthode de numération du bactériophage, sur la date d'apparition des cultures secondaires, sur l'action de la température (pour certains auteurs).

ACTION DU TEMPS. — Le temps a peu d'influence. Il semble qu'à chaque passage le bactériophage se régénère et des souches isolées depuis plusieurs années — la souche primitive de D'HÉRELLE entre autres — sont toujours aussi actives.

Il n'en est pas tout à fait de même pour le bactériophage conservé en tubes scellés. La virulence s'atténue d'ordinaire d'une façon nette. Mais il se

surajoute à l'action du temps celle du milieu au sein duquel le bactériophage est conservé. Ce dernier disparaît dans de l'eau distillée, ou même dans de l'eau peptonée, alors qu'il demeure encore actif en bouillon.

ACTION DE LA LUMIERE. — Elle paraît sans influence. Du bactériophage irradié pendant plusieurs mois par des lampes électriques garda sa virulence.

ACTION DE LA TEMPERATURE. — Cette action semble être indirecte sur le bactériophage, toujours influencé par l'activité même du développement des bactéries. C'est à 37° que la lyse est la plus rapide, elle est de moins en moins parfaite si on augmente ou si on abaisse la température, cesse à 44° et est nulle à 0°.

AEROBIOSE et ANAEROBIOSE. — La présence d'oxygène n'est pas nécessaire et la lyse se produit également dans une atmosphère d'hydrogène ou d'azote, à condition que les microbes s'y développent.

CHAUFFAGE. — L'accord n'est pas encore fait sur cette question. Pour D'HÉRELLE, le principe lytique est tué à 65° pendant 30 minutes, mais il reconnaît avec POZERSKI des différences entre les souches. Pour GRATIA et JAUMAIN, la mort se produit entre 61° et 70°. BRUYNOGHE et MAISIN ont trouvé 70° ;

KUTTNER, 75° ; DE NECKER, 70° ; KABESHIMA, 70° pendant une heure; TCHANG-KOUO-NGEN et WAGEMANS, une différence selon la provenance du bactériophage et même une certaine variabilité pour une même souche.

HAUDUROY, lui, distingue une température où le bactériophage affaibli cesse de manifester son action, température variable avec chaque souche et d'autant plus élevée que la virulence du principe est plus forte ; et une température de mort constante pour toutes les souches et qu'il fixe à 102°5 à l'état humide et à 135° à l'état sec. « Un bactériophage chauffé, ajoute-t-il, abandonné à lui-même, ne récupère jamais son pouvoir lytique. »

CONCENTRATION EN IONS H. — La réaction optima pour le phénomène de la lyse est une réaction faiblement alcaline ou même complètement neutre entre P. H. = 7 et P. H. = 8. Du reste, une forte alcalinité ne nuit pas ; et il est des souches de bactériophage qui ont pu s'adapter à une acidité franche jusqu'à P. H. = 2,5.

INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU MILIEU. — Les milieux couramment utilisés dans les laboratoires (bouillon, gélose ordinaires) sont parfaits pour obtenir le phénomène de la lyse. L'eau peptonée, déjà moins bonne, peut encore être utilisée. D'HÉRELLE a même pu obtenir la lyse dans du sérum physiologique et de l'eau chimiquement pure avec 0 gr. 025 de soude par litre. « L'addition à

l'émulsion de sucres non fermentescibles par la bactérie n'a aucune influence sur le phénomène de la lyse. Dans le cas de sucres fermentescibles, si l'inoculation en bactériophages a été massive, la lyse est normale ; si l'inoculation a été faible, la lyse ne se produit pas ou reste incomplète, suivant la dose inoculée. » C'est qu'alors le milieu s'acidifie (D'HÉRELLE).

VISCOSITE DU MILIEU. — La viscosité d'un milieu additionné de gélatine, de gélose, de gomme ou de blanc d'œufs, empêche la lyse de se produire (DOERR, BERGER, NAKAMURA, BRUTSAERT). Il semble que ce fait doive être attribué à l'impossibilité de l'établissement d'un contact nécessaire entre les bactéries et le principe bactériophage. Si, en effet, on diminue le taux de cette viscosité, la lyse s'établit (HAUDUROY).

INFLUENCE DES ELECTROLYTES. — Pour D'HÉRELLE, leur présence n'est pas indispensable et il obtient aussi bien la lyse en eau peptonée. D'autres auteurs, DA COSTA-CRUZ, LISBONNE et CARRÈRE, ont constaté un arrêt de la lyse dans ce milieu, et nous-même, essayant d'y cultiver du principe lytique, pour étudier l'action du courant électrique sur le bactériophage, avons été arrêté dans nos recherches par l'épuisement du principe après plusieurs passages. Une première expérience nous montra une déviation très nette du bactériophage au pôle négatif (après 8 jours de passage du courant), mais

ce résultat ne fut pas confirmé par deux nouveaux essais, tentés avec la collaboration de M. le Professeur CLUZET et de M. KOFMANN.

INFLUENCE DES PRODUITS DE LA LYSÉ. — Semblable en cela à beaucoup d'autres microbes, le bactériophage agit plus mal dans un milieu où de nombreuses bactéries ont déjà été détruites.

CONCENTRATION DU MILIEU EN BACTERIES. — D'HÉRELLE signale qu'au-dessus de 500 millions de bactéries par centimètre cube, la lyse n'est jamais totale, quelle que soit la quantité de bactériophage ajoutée — ce bactériophage serait-il extrêmement actif.

DIALYSE. — Ainsi que nous l'avons déjà signalé, le principe bactériophage traverse les filtres de collodion, qui arrêtent les albumines.

ANTISEPTIQUES. — Cette action a été très étudiée et on est arrivé aux résultats suivants. Mais citons auparavant ces deux phrases du livre de D'HÉRELLE :

« Toute action s'exerçant sur les bactéries de l'émulsion retentit sur le phénomène, même si cette action est faible ou nulle sur les germes bactériophages. »

« L'addition à l'émulsion de substances restant sans action sur les bactéries, n'a en général aucune influence sur le phénomène de la lyse. »

Le *sérum normal*, le *liquide d'ascite*, l'*urine*, le *chlorure de sodium* à la dose de 25 gr. par litre : aucune influence (D'HÉRELLE).

Chlorure de calcium : action empêchante nette (D'HÉRELLE).

Chlorate de potasse : lyse retardée (D'HÉRELLE).

Sulfate de magnésie, *phosphates de potasse et de soude* : à petite dose, favorisent la lyse, surtout si le bactériophage est d'activité faible (D'HÉRELLE).

Azotate et acétate de plomb, *azotate et sulfate d'argent* : favorisent l'apparition des cultures secondaires (D'HÉRELLE).

Bichlorure de mercure au 1/200^e : bactériophage tué le quatrième jour (D'HÉRELLE).

Sulfate de cuivre au 1/100^e : Idem.

Acide phénique au 1/100^e : bactériophage tué le septième jour (D'HÉRELLE).

Liquide saturé d'essence de thym ou de girofle (D'HÉRELLE), *chloroforme* (BABLET), *fluorure de sodium* à 1 % (KABESHIMA), à 2,5 % (ELIAVA et POZERSKI) : après sept jours, bactériophage non tué, mais action lytique ne peut se manifester, sorte de « vie latente ».

Formol en vapeurs : tue plus vite le bactériophage que les bactéries (PROCA).

Acétone : précipité entraînant les bactériophages d'ailleurs détruits en grande partie (D'HÉRELLE).

Alcool : idem. De plus, le bactériophage est tué en moins de 48 heures dans l'alcool à 90° (D'HÉRELLE). Il faut parfois beaucoup plus de temps (HAUDUROY).

Ether, *xylol* : bactériophage pas tué (CAUBLLOT).

Glycérine à parties égales avec du bouillon ou de l'eau physiologique : bactériophage vivant après deux ans. C'est un milieu non toxique pour la bactérie (D'HÉRELLE). Glycérine, 9 cmc. 5 + 0 cmc. 5 de culture du bactériophage : celui-ci tué en 6 jours (D'HÉRELLE).

Tétraline (dérivé de la naphthaline) : tue le bactériophage (PRAUSNITZ).

Iodure de potassium, sulfocyanure de potassium, chlorure de manganèse : activité variable avec les souches (BRUYNOGHE et BRUTSAERT).

Violet de méthyle : sans action (TOMASELLI).

Quinine, sels neutres, solution à 3 % pendant 30 minutes, solution à 1 % pendant quelques heures : bactériophage tué (ELIAVA et POZERSKI).

Chlorhydrate d'émétine et *saponine* aux mêmes concentrations : pas d'action (D'HÉRELLE).

Optochin, eucupine, vucine (dérivés de la quinine), *chinosol, yatren, typaflavine, vivanol, vert malachite* : ne tuent pas le bactériophage, « vie latente ». Le chinosol au 1/4000^e activerait la lyse (WOLFF et JANZEN).

ACCOUTUMANCE. — ADAPTATION. — L'action de la glycérine sur le bactériophage a un très grand intérêt. Elle permet en effet de révéler la possibilité de l'accoutumance du principe lytique à des conditions défavorables. Par évaporation lente de l'eau d'un milieu glycérimé où s'est opéré une lyse, on peut retrouver, dans la glycérine pure restant au fond du tube, du bactériophage encore vivant, adapté à un milieu impropre à un bactériophage neuf (BABLET).

Il en est de même avec le chinosol (WOLFF et JANZEN), le sérum anti-bactériophage (PRAUSNITZ).

ADSORPTION. — Elle est nulle avec des *poudres inertes*, comme le kaolin, ou avec un *précipité colloïdal*, comme le sulfate d'alumine, tandis qu'au contraire le bactériophage est presque complètement adsorbé au contact de *cellules vivantes* (globules rouges déplasmatisés et lavés de mouton), et facilement récupérable d'ailleurs dans le culot même desséché 48 heures à 37° (ARLOING, LANGERON et SEMPÉ). La *terre d'infusoires* (CAUBLLOT), le *noir animal* (PORTER et MAISIN), des *microbes morts* (JAUMAIN et Mlle MEULEMAN) entraînent le bactériophage en se sédimentant, et il y aurait même spécificité microbienne dans l'adsorption (JAUMAIN et Mlle MEULEMAN, CRUZ). Le *sulfate d'aluminium* à demi-saturation ou à saturation complète a la même action (MAISIN). Les *colloïdes* et les *solutions colloïdales* à 1 centimètre cube pour 1 centimètre cube de bactériophage et 8 centimètres cubes de bouillon diminuent d'environ 1.000 fois le pouvoir lytique, et avec l'*hydroxyde d'aluminium*, l'action est encore 10 fois moins forte (DE NECKER). Des *colloïdes d'origine animale* (sérum de chien, de cheval) auraient également un pouvoir d'adsorption.

AGITATION. — L'agitation d'un ballon de bactériophage pendant une heure et demie est sans aucun effet sur celui-ci (ARLOING, LANGERON et SEMPÉ).

PESANTEUR. — Elle ne présente qu'une action bien faible. Après onze mois d'immobilité, D'HÉRELLE titra le nombre des bactériophages et en trouva 10 fois plus en profondeur qu'en surface.

CENTRIFUGATION. — D'HÉRELLE prétend obtenir le même résultat par une centrifugation prolongée.

HAUDUROY fait des réserves et APPELMANS contredit ce résultat.

Un fait certain, c'est qu'aucune centrifugation n'a permis d'observer un dépôt si minime fut-il.

PRECIPITATION. — L'alcool, l'acétone, la solution saturée de sulfate d'ammoniaque ou de chlorure de sodium (DA COSTA-CRUZ) entraînent le bactériophage.

RADIUM et RAYONS ULTRA-VIOLETS. — Une irradiation prolongée de radium métal ou d'émanation atténue à peine la virulence d'une souche de bactériophage (BRUTSAERT, BRUYNOGHE et MUND).

Quant aux rayons ultra-violets, ils détruisent facilement l'activité du principe lytique (ZÖLLER, APPELMANS).

VITALITE. — Très résistant vis-à-vis des agents de destruction — ainsi que nous venons de le voir dans les paragraphes ci-dessus — le principe bactériophage est doué d'une très grande vitalité, d'ailleurs variable pour les éléments d'une même souche. Il résiste à une évaporation presque complète. D'HÉ-

RELLE l'a retrouvé aussi virulent dans des déjections conservées 34 mois à la température ordinaire. Même à l'état sec, il survit longtemps.

ANTICORPS. — SERUM ANTILYTIQUE et SENSIBILISANT. — Le bactériophage, injecté à petites doses répétées chez l'animal, provoque en lui l'apparition d'anticorps anti-bactériophage, si bien que celui-ci devient immunisé contre le principe lytique et réceptif à l'infection microbienne.

Son sérum possède la propriété d'empêcher *in vitro* l'action du bactériophage sur la bactérie et, injecté à un autre animal, sensibilise ce dernier à l'infection. Il se produit en somme un phénomène identique à celui de la vaccination, mais tout opposé dans ses résultats (D'HÉRELLE).

Le sérum anti-lytique agglutine également les bactéries, ainsi que leurs toxines, contre lesquelles est actif le bactériophage.

C'est encore lui qui sert à enlever aux colonies résistantes leur pouvoir lysogène.

D'ailleurs, ce sérum antibactériophage est très complexe, du fait qu'il résulte de l'action de trois facteurs (alors que les autres sérums d'animaux vaccinés sont le produit de deux) : le sujet, le microbe lysé, le bactériophage (et les sécrétions de ces deux derniers ?) .

LYSINES DU PRINCIPE BACTERIOPHAGE. — D'HÉRELLE avait cru, en employant la méthode classique de séparation des diastases, obtenir les lysines

que doit sécréter le bactériophage pour réaliser la dissolution des bactéries. La présence de l'alcool, incomplètement éliminé, faussa ses résultats.

POUVOIR OPSONIQUE. — D'HÉRELLE pense qu'il « se manifeste avec une telle rapidité qu'il est bien improbable que le pouvoir opsonique soit exercé directement par les ultramicrobes », et qu'il doit l'être par « la lysine contenue dans la culture ».

CULTURE DU BACTERIOPHAGE. — En plus du milieu nutritif qui lui est nécessaire, le principe bactériophage exige encore pour vivre et se multiplier — donc se cultiver — des microbes vivants et jeunes, non résistants à son action. Cette dernière condition n'est pas indispensable, le principe lytique pouvant vivre, mais non s'accroître, avec des cultures de bactéries résistantes.

HABITAT. — Trouvé d'abord dans les selles d'un convalescent, on a pu l'isoler même chez l'homme sain, dont il serait un hôte normal. HAUDUROY l'a mis en évidence dans le sang de typhiques. Il existe dans l'urine des colibacilluriques. VÉDRENNE ne l'a pas trouvé chez le nourrisson sain ou en période de diarrhée aiguë ou chronique, mais au contraire chez le convalescent d'un trouble intestinal quelconque.

On le trouve encore fréquemment dans les déjections de nombreux animaux : chevaux, porcs, poules, etc..., mais jamais dans leur sang.

HAUDUROY fait du reste observer qu'en *milieu sain*

on ne trouve du bactériophage que pour les microbes endémiques et jamais du bactériophage spécifique d'une maladie inexistante à cet endroit (par exemple, bactériophage anti-pestueux à Paris) ; et nos recherches négatives d'un filtrat d'eau actif pour le vibrion cholérique viennent confirmer cette remarque (cf. II^e Partie, tableau résumé, pp.76 à 78).

D'HÉRELLE, HAUDUROY et d'autres auteurs voient une relation parfaite entre l'apparition du bactériophage chez un malade et l'amélioration de celui-ci. (HAUDUROY cite des observations curieuses d'hémocultures chez des typhiques.) Mais ce fait est contesté par certains auteurs.

Dans la nature, le bactériophage est excessivement répandu. Il fut trouvé dans la terre, dans l'eau de rivière, de conduite (DUMAS, WAGEMANS, BECKERICH, HAUDUROY, VIOLLE), et une fois sur 16 échantillons dans l'eau de mer (HAUDUROY). Celui-ci ne put le retrouver dans de l'eau de mer conservée 16 ans.

Nous n'insisterons d'ailleurs pas sur cette question, la deuxième partie de cet ouvrage y étant en quelque sorte consacrée.

CHAPITRE II

Nature du principe bactériophage

I. Les théories sur la nature du principe.

Une fois qu'il eut découvert le principe bactériophage, D'HÉRELLE chercha à déterminer sa nature. Comme il le dit, il y a trois hypothèses *a priori* possibles :

1° La bactériophagie est *provoquée* par un *principe chimique étranger* à la bactérie qui est lysée.

2° La bactériophagie est *effectuée* par un *principe chimique* ou *vivant* provenant de la bactérie.

3° La bactériophagie est *effectuée* par un *principe vivant étranger* à la bactérie.

Il les étudia toutes trois et, dès ses premières publications, il s'était rangé à la troisième, apportant un certain nombre de faits qui ne pouvaient, selon lui, s'expliquer autrement que par elle.

Cependant, dès 1920, des contradicteurs soutinrent d'autres idées et il s'en trouva successivement pour émettre et défendre les trois solutions.

1° La première fut faite sienne d'abord par KABESHIMA, qui voit dans le principe lytique un catalyseur intestinal issu probablement des leucocytes ou de certaines glandes intestinales, « un ferment d'immunité bactériolysant », qui s'unit à la prodias-tase existant dans le corps microbien pour donner une diastase qui lyse le microbe.

KUTTNER parle d'enzyme des cellules de l'intestin grêle et du foie.

BORCHARDT enfin invoque l'action de la trypsine.

Toutes ces explications sont contredites par le fait de la lyse en série et des dilutions successives après lesquelles la bactériophagie s'opère toujours aussi active. S'il s'agissait d'un principe chimique étranger, il serait facile de calculer le nombre de passages après lequel il serait virtuellement éliminé.

2° Il reste donc deux théories en présence, et les preuves qui s'opposent en faveur de chacune d'elles n'ont pas encore paru assez irrésistibles aux uns ou aux autres pour entraîner leur conviction. D'ailleurs, ainsi que le fait remarquer BORDET, beaucoup de données expérimentales peuvent s'expliquer aussi bien par une théorie que par l'autre, toutes deux impliquant un processus vital. Dans l'une, auto-lyse, le principe actif est sécrété par la bactérie elle-même ; dans l'autre, ultra-microbe, l'organisme vivant qui provoque la lyse est un virus invisible.

La seconde hypothèse d'après laquelle le principe émanerait de la bactérie elle-même peut être envisagée suivant plusieurs modalités.

a) Ce serait une *enzyme lytique, autolysine anormale*.

SEIFFERT croit à une autolyse exogène par un principe non doué de vie.

DOERR admet que ce principe est une toxine bactérienne régénérée par les bactéries malades. De plus, il lui attribue un pouvoir d'assimilation — ce qui, objecte D'HÉRELLE, est le propre d'un être vivant et donc revient à admettre la troisième solution.

BORDET et CIUCA disent que la bactérie, sous l'influence d'un produit sécrété par les leucocytes, subirait une « viciation nutritive » aboutissant à une première lyse, lyse qui se continuerait ensuite en série, car cette viciation est contagieuse et héréditaire.

GILDEMEISTER se rattache à cette opinion.

LISBONNE et CARRÈRE expliquent le phénomène par un « antagonisme microbien ». Deux bacilles réagissent l'un sur l'autre par leurs ferments et il peut en résulter un trouble dans le métabolisme capable de provoquer une lyse transmissible en série.

b) Ce serait une *autolysine normale*.

Il n'y a plus, dans ce cas, d'action extérieure. Ce ne sont plus les leucocytes ou des ferments étrangers qui causent le phénomène, ou tout au moins cette action extérieure n'est plus qu'une action déchainante. Par la suite, l'autolysine existe dans l'émulsion bactérienne, provoque la lyse et, ce faisant, libère dans le milieu l'autolysine que renferme la bactérie.

CARRÈRE et BOULET, dans la thèse de ce dernier,

admettent que « la régénération du principe actif est due à la libération en avalanche de lysines normales ».

DAVISON a trouvé du bactériophage dans des macérations de bacilles de Flexner et dans des selles d'enfants. Pour lui, il s'agit d'une autolyse « déchaînée » par des « influences extérieures ».

PICO rapporte le fait que des solutions de trypsine ou de pancréatine commerciales stérilisées par la filtration produisent la lyse. Il en est de même avec la papaïotine, la papaïne chauffée à 100°. avec les ferments leucocytaires. Il y a régénération d'un catalyseur.

JØETEN confirme le fait, mais FLU, BORCHARDT et COMBIESCO émettent des doutes.

KUTTNER déclanche la lyse à partir d'extraits d'organes.

BACHMANN et AQUINO font jouer à la bile et à un venin le rôle d'agent déchaînant ; MAC LEOD et GOVENLOCK, aux substances inhibitrices naissant en milieu vacciné.

WEINBERG et AZNAR ont pu trouver des souches de Shiga renfermant une autolysine. La lyse transmissible est obtenue avec des cultures de 24 heures, émulsionnées dans de l'eau distillée stérilisée. Cette autolysine est précipitable par l'acétone, dissoute par l'éther anhydre, active dans un milieu contenant du fluorure de sodium à la dose de 1 %, dans des conditions incompatibles avec la vie des cellules.

DA COSTA-CRUZ et LEDDINGHAM partagent une opinion semblable.

OTTO, avec MUNTER, FINKLER, WINKLER, SUKIENNIKOWA, croient à une proenzyme que la chaleur ou les filtrations transformeraient en une enzyme agent de la lyse.

BORDET, enfin, en janvier 1924, modifia ses conceptions premières sur le phénomène de la lyse, qu'il avait exposées en 1920. Des souches de colibacilles lysogènes furent soumises à la technique de l'isolement et après repiquage, ne déclanchaient plus la lyse. Elles furent conservées ainsi inactives pendant 8 mois, réensemencées à de rares intervalles. A cette époque, trois sur quatre avaient recouvré le pouvoir de lyse et avec une activité différente. Le phénomène est donc « l'expression des possibilités physiologiques de la bactérie », et ce pouvoir lytique dérive peut-être d'un antagonisme entre les divers individus microbiens de même espèce de la culture.

c) Enfin, ce serait un *principe vivant produit par la bactérie elle-même*, forme bactérienne filtrante.

D'après BAIL, toute bactérie revêt deux formes : l'une végétative, normale, visible, qui est celle connue jusqu'ici ; l'autre filtrante, invisible « splitter ». Celle-ci, mise en présence de celle-là, entraîne la lyse.

3° Dernière hypothèse, le principe lytique est un être vivant, étranger à la bactérie, filtrant, « ultravirus bactériophage ».

Cette théorie, exposée d'abord par D'HÉRELLE, qui apporta des preuves dont la rigueur expérimentale

ne laissa pas prise à la critique et dont on discuta seulement les interprétations, fut défendue par la suite par nombre d'auteurs, HAUDUROY entre autres.

Il s'agit, en effet, d'un être vivant, puisque :

1) Cet être se présente sous l'aspect d'une masse limitée. Invisible lui-même, on peut voir et compter ses colonies sur gélose. Et ce sont bien ses colonies, car, sans rapports avec le nombre de bactéries, le nombre des plages dépend de la quantité de principe bactériophage. De plus, par dilution, on peut isoler et compter le nombre d'éléments bactériophages que contient un milieu donné.

2) Ce corpuscule est un être vivant, car il s'assimile et se développe dans un milieu hétérogène. Chaque souche de principe bactériophage a ses propriétés propres, sa virulence particulière. Le sérum anti-bactériophage n'est pas saturé par la bactérie et garde ses propriétés. Sa vitalité, sa résistance aux agents extérieurs (chauffage, antiseptiques), sont différentes.

3) Enfin, le principe bactériophage est capable d'adaptation. Un bactériophage anti-dysentérique par exemple, semblant insensible au début pour le bacille d'Eberth, peut être rendu actif pour ce dernier. Il y a donc adaptation, car le bactériophage est *un*.

Il y a encore adaptation quand le principe lytique s'habitue à vivre dans un milieu mortel pour un principe neuf (tel la glycérine concentrée, D'HÉRELLE; un milieu acide, ASHESHOV; certains antiseptiques, WOLFF et JANZEN; un sérum neutralisant, PRAUSNITZ).

A propos de cette dernière preuve, il nous faut du reste signaler des divergences parmi les partisans même du bactériophage ultra-microbe. Alors que D'HÉRELLE invoque en faveur de l'unicité les preuves de la déviation du complément et de l'identification possible d'un principe devenu actif par symbiose pour des microbes donnés avec un autre principe actif normalement pour ceux-ci, BRUYNOGHE et l'INSTITUT DE BACTÉRIOLOGIE DE LOUVAIN, soutenus par BAIL, ASHESHOV, WATANABE, GRATIA et d'autres, admettent la pluralité des bactériophages. Ils se basent sur les résultats des expériences de résistance réciproque, des essais de neutralisation et sur l'étude de leurs propriétés biologiques (action du chauffage, des antiseptiques).

« Contestation plus théorique que réelle », constate d'ailleurs BRUYNOGHE, puisque D'HÉRELLE admet une infinité de souches de bactériophages différentes entre elles.

II. *Le mécanisme de la lyse.*

Les deux grandes théories ayant été exposées, il nous reste maintenant à résumer le mécanisme de la lyse selon chacune d'elles.

1° D'APRÈS LA THÉORIE DU BACTÉRIOFAGE ANTI-FERMENT BACTÉRIEN.

a) *Avec une autolysine anormale.*

Selon BORDET et CIUCA, les microbes inoculés subissent une modification par la défense de l'organisme et

plus particulièrement par les exsudats leucocytaires. La lyse résulte « des aptitudes autolytiques de la bactérie elle-même, dont la propension à l'autolyse se montre désormais considérablement exagérée ». Et le phénomène se reproduit d'un ensemencement au suivant par contagion, d'un microbe à ses descendants par transmission héréditaire de la viciation.

b) *Avec une autolysine normale.*

Un facteur de déclanchement quelconque, le vieillissement, des produits organiques (extraits leucocytaires, phagocytes, sucs digestifs) des antiseptiques... libère des endolysines que renferment normalement les microbes. Ces lysines attaquent alors les microbes les plus sensibles et ainsi le milieu s'enrichit en principe actif permettant de dissoudre les bactéries plus réfractaires, ce qui assure une lyse en série.

2° D'APRÈS LA THÉORIE DE L'ULTRA-VIRUS.

Après une phase de multiplication normale du microbe, le bactériophage entre au contact de celui-ci, y pénètre même très probablement, se multiplie rapidement, dissocie et détruit la bactérie parasitée — grâce peut-être à des lysines sur lesquelles les expériences tentées n'ont encore donné aucun détail; ou encore, suppose D'HÉRELLE, grâce à des enzymes autolytiques provoquées chez la bactérie elle-même. — Puis le principe lytique est rendu au milieu extérieur et poursuit ainsi la lyse jusqu'à destruction totale. La filtration sépare les fragments de microbes et les microbes résistants du bactériophage qui passe dans le filtrat et est apte à renouveler le phénomène.

Le mécanisme de la lyse reste donc entièrement dans le domaine de l'hypothèse. Ce qui semble toutefois plus certain, c'est que le bactériophage n'est pas une substance simple et qu'il faut, pour que la lyse s'opère, d'une part un principe lytique, d'autre part un microbe vivant, capables l'un et l'autre de sécréter des lysines.

CHAPITRE III

Le pouvoir thérapeutique du principe bactériophage - Son rôle dans l'immunité

En possession d'un principe capable de détruire « in vitro » certains microbes, il devait immédiatement venir à l'esprit de rechercher son action curatrice et protectrice vis-à-vis des maladies provoquées par ces mêmes microbes. C'est ce que fit D'HÉRELLE et beaucoup de chercheurs après lui.

Nous étudierons d'abord les recherches faites chez l'animal, puis celles faites chez l'homme.

1° RECHERCHE CHEZ L'ANIMAL.

a) *Typhose Aviaire*. — D'HÉRELLE étudia cette maladie qui présente, au point de vue expérimental le grand intérêt d'être une maladie extrêmement meurtrière, dont l'agent pathogène « le *Bacillus Gallinarum* » (très semblable au Bacille d'Eberth) se conserve virulent pendant des semaines là où une épizootie a éclaté.

Dans les 4 cas de guérisons spontanées qu'il observa, d'HÉRELLE constata, dès le deuxième jour, du bactériophage actif anti-gallinarum dans les déjections et réussit même trois fois des hémocultures positives. Le troisième jour, il n'y avait plus de *Bacillus Gallinarum* dans les selles.

Chez les poules mortes, il trouva bien du bactériophage, mais non actif pour l'agent pathogène.

Il fit alors l'expérience inverse. Dans des basses-cours saines, il ne trouva pas de bactériophage actif pour le *Bacillus Gallinarum*. Dans des régions contaminées, il constata qu'« une activité faible ou moyenne du bactériophage intestinal vis-à-vis de la bactérie pathogène suffit pour placer l'animal à l'abri de la contagion ».

Enfin, expérience de contrôle, le bactériophage ingéré ou inoculé, crée l'immunité chez l'animal et cette immunité est contagieuse, car « l'ultramicrobe bactériophage est contagieux au même titre que la bactérie pathogène elle-même ».

b) *Septicémie hémorragique du buffle (barbone)*. — D'HÉRELLE refit les mêmes expériences dans cette maladie due à une Pasteurellose et d'une mortalité de plus de 99 %.

Il constata les mêmes résultats : présence, chez les animaux qui résistent, de bactériophage actif et contagieux conservant longtemps sa virulence et entraînant l'immunité.

c) *Peste bubonique du rat*. — Résultats identiques. De plus, VILLAZON a guéri des cobayes infectés expérimentalement.

d) *Flacherie*. — Présence de bactériophage chez les vers sains vivants au contact de vers flats.

2° RECHERCHE CHEZ L'HOMME.

a) *Dysenterie bacillaire*. — D'HÉRELLE publia sept cas d'amélioration rapide après une seule ingestion de deux centimètres cubes de bactériophage. Il réussit également à *vacciner* contre cette affection des animaux, puis lui-même et des membres de sa famille.

DAVISON, OTTO et MUNTER n'obtinrent aucun succès.

DA COSTA CRUZ réalisa 22 guérisons sur 24 cas et au Brésil la thérapeutique par le bactériophage est entrée maintenant dans la pratique courante (plus de 10.000 malades traités). « Le bactériophage dysentérique, dit CRUZ, est de beaucoup le meilleur agent thérapeutique des dysenteries bacillaires, jusqu'à présent du moins. »

b) *Infections à colibacilles*. — BECKERICH et HAUDUROY; COURCOUX, PHILIBERT et CORDEY; PEREIRA; ALPHONSI; ARLOING, DUFOUT, BOUVIER et SEMPÉ ont obtenu des guérisons dans des colibacilluries ou des pyélonéphrites de la grossesse.

Toutefois les résultats généraux sont moins parfaits et, pour les cas chroniques surtout, les échecs sont fréquents (*Cf.* II^e Partie, pp. 56-57, les détails de 3 observations négatives). 4 autres essais — non publiés — nous donnèrent un pareil échec.

c) *Typhoïde et Paratyphoïdes*. — D'HÉRELLE constata seulement que « dans tous les cas l'état du ma-

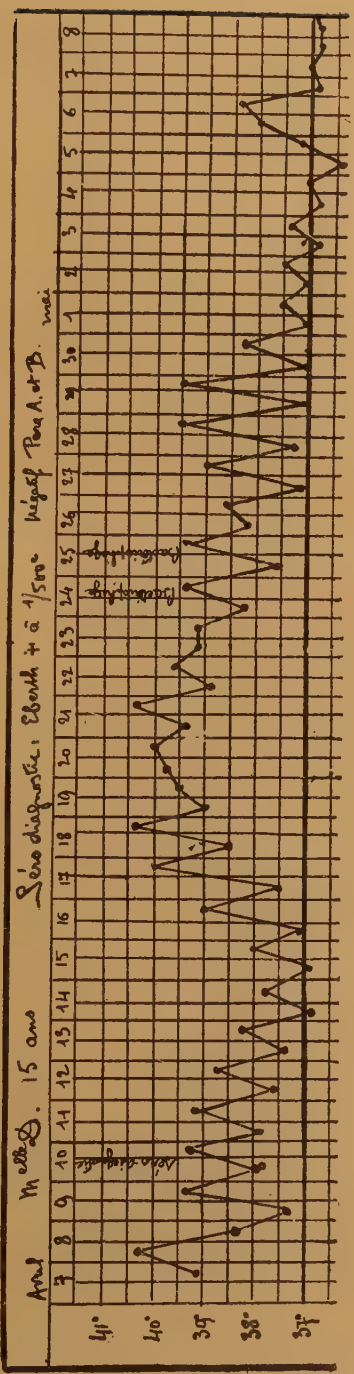
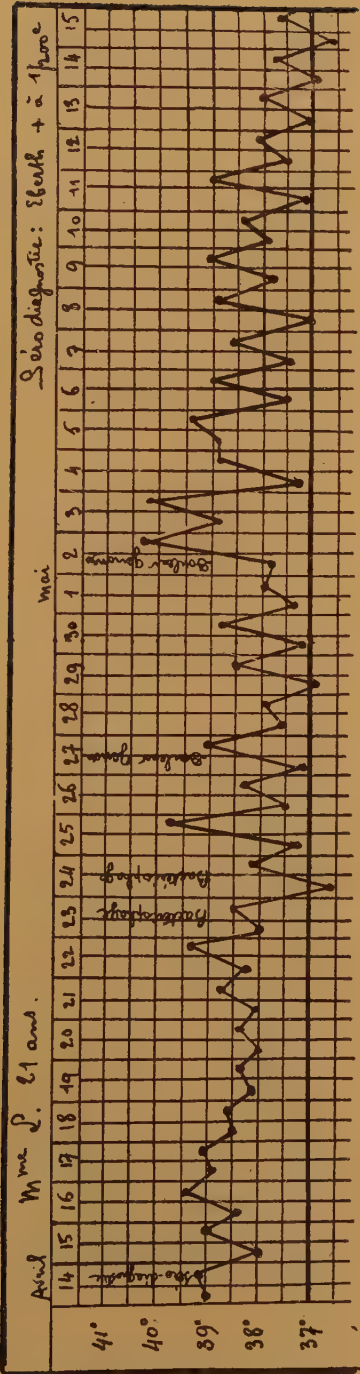
lade enregistre fidèlement les péripéties de la lutte engagée dans l'organisme entre le bactériophage et le bacille envahisseur ».

BECKERICH et HAUDUROY tentèrent les premiers essais thérapeutiques; Charles RICHET fils, AZERAD et DELARUE signalèrent un cas de guérison, KUTTNER et SMITH également.

A ces résultats, d'autres auteurs opposent des résultats négatifs; et tous sont même loin d'admettre ce rapport constant, affirmé par d'HÉRELLE et HAUDUROY, entre la virulence du bactériophage et les réactions de l'individu à l'infection microbienne — aussi bien d'ailleurs pour cette affection que pour les autres. (DERRÉ, JOUAU et HAGUENEAU, CIUCA et MANOLIU, GJORUP, WAGEMANS, LISBONNE, BOULET, APPELMANS, DOERR, OTTO et MÜNTER, BACHMANN.)

Les deux observations suivantes, la seconde surtout, semblent confirmer le pouvoir thérapeutique du principe bactériophage.

Dans ces deux cas il s'agit de fièvres typhoïdes graves qui furent traitées uniquement par deux injections de 2 centimètres cubes de bactériophage, chacune à un jour d'intervalle. Ce bactériophage, envoyé du laboratoire de Lyon à l'Hôpital Général du Havre, dans le service de M. le Docteur SÉBALD, à l'obligeance duquel nous devons ces deux essais et que nous sommes heureux de remercier ici, ainsi que son interne M. GIRARD, était un bactériophage de collection, donc *nullement spécifique* pour le microbe infectant. — Les deux malades, deux femmes, Mme L..., 21 ans, et Mlle D..., 15 ans, reçurent les deux injections en pleine pé-



riode d'état de l'affection. Dans les deux cas, la courbe fut modifiée et prit le caractère de grandes oscillations. Une poussée articulaire prolongea la première, la chute de la seconde eut lieu en 5 jours. Les deux infections se terminèrent par la guérison.

d) *Infections à staphylocoques.* — BRUYNOGHE et MAISIN, GRATIA et JAUMAIN, HAUDUROY, BASTIN, BARBOSSA, MOURET, GOUGEROT et PÉYRE ont obtenu de bons résultats dans des affections très variées : furunculoses, folliculites, abcès sous-cutanés, fistules chirurgicales postopératoires, ostéomyélites, infections urinaires, sycosis...

e) *Typhose murine.* — Tout récemment, des essais de Max LÉVY, Charles RICHET fils et HAUDUROY ne permirent ni de guérir, ni de protéger les souris infectées.

Ces maladies sont les seules à l'heure actuelle pour lesquelles on ait réalisé des essais thérapeutiques. La question n'est certes pas encore au point. La posologie n'est pas nettement définie, la pratique courante de la thérapie par le bactériophage n'est pas réalisée et jusqu'ici (sauf au Brésil pour la dysenterie bacillaire) les cas traités ne sont encore que des expériences isolées.

La méthode offre cependant l'énorme avantage d'être sans danger. Tout au plus a-t-on observé, après les injections, quelques réactions rappelant les réactions sériques — comme il est possible d'en voir dès que l'on introduit dans l'organisme des albumines étrangères.

Les résultats déjà obtenus doivent, malgré les échecs, encourager les expérimentateurs à approfondir la question, à rechercher les causes de ces échecs, à mieux régler cette méthode de traitement entièrement nouvelle et, sans négliger le problème de sa nature, essayer de tirer tout le parti thérapeutique possible du PHÉNOMÈNE DE D'HÉRELLE. Le travail de laboratoire n'est-il pas un peu stérile s'il n'a pas en vue des applications cliniques ?

DEUXIÈME PARTIE

LE BACTÉRIOPHAGE
ET LES EAUX

CHAPITRE PREMIER

Recherches personnelles

Avant d'exposer en détails les différentes recherches que nous avons faites dans le but d'isoler un principe lytique des eaux de rivières ou de mer, nous désirons indiquer au préalable quelle fut notre technique. Elle est d'ailleurs copiée sur celle de D'HÉRELLE, modifiée par HAUDUROY pour la rendre plus sensible.

Les échantillons d'eau étaient recueillis sans aucune précaution spéciale, puisés dans un flacon — le plus souvent non stérile — bouché rarement à l'émeri, plus fréquemment avec un bouchon ciré, puis expédiés au laboratoire. Nous indiquerons soigneusement, pour chacun d'eux, la date où il fut recueilli et celle où il fut filtré et mis en expérience.

Etant donné la diversité et la multiplicité des origines, il nous a été impossible de demander à nos divers correspondants un prélèvement aseptique des eaux. D'ailleurs, ce mode de prélèvement ne nous pa-

rait pas avoir une influence quelconque, puisque nos expériences ont été faites avec des liquides soigneusement filtrés.

Nous nous sommes bornés à l'étude de certains microbes intestinaux; nous avons expérimenté sur une souche de *Paratyphique A*, une d'*Eberth*, une de *Dysentérique type Shiga*, deux de *Vibron cholérique* et cinq de *Colibacille*. Les trois premières nous furent très aimablement offertes par M. HAUDUROY, ainsi qu'une souche de colibacille (*Colibacille H*); les deux de vibron cholérique nous furent envoyées du laboratoire de Bactériologie du Val-de-Grâce; les quatre autres colibacilles furent isolés d'urines de malades.

La souche *D* provient de la malade dont l'observation fut publiée par M. le Professeur ARLOING, MM. DUFOUT et BOUVIER et nous-même à la « Société Médicale des Hôpitaux de Lyon », le 13 mai 1924.

La souche *B* fut isolée de l'urine d'un homme atteint d'une pyurie rebelle, datant d'une dizaine d'années, ayant résisté à l'autovaccin et à tous les traitements habituels. Elle fut lysée facilement par le bactériophage anticolibacille *D*, plus difficilement par le bactériophage anticolibacille *H*. Le bactériophage anticolibacille *D*, adopté par plusieurs passages au colibacille *B*, fut injecté au malade au moment de sa plus grande activité lytique, mais sans aucun succès.

La souche *P*, isolée également d'une pyélonéphrite, et dont la lyse fut essayée successivement avec le bactériophage anticolibacille *D*, anticolibacille *H* et anticolibacille *B*, ne donna jamais que des résultats très

imparfaits et il ne fut tenté aucun essai thérapeutique.

La souche *F*, enfin, est le colibacille retiré de l'urine d'une fillette d'une douzaine d'années, malade depuis deux ans, et ayant résisté à tous les traitements. Ce microbe était particulièrement actif, poussant en bouillon avec une rapidité extrême et formant en 24 heures au fond du ballon un abondant dépôt noirâtre, en même temps que le liquide trouble prenait une teinte verdâtre, au point que l'on crût à une contamination par du pyocyanique. Aucune lyse *in vitro*, aucun essai thérapeutique.

Nous nous sommes intentionnellement étendu sur l'origine de ces diverses souches pour bien signaler les différences de résistance au bactériophage qu'elles présentent. Nous retrouverons ces mêmes différences quand on les mettra en présence d'eaux filtrées.

Voici notre manuel opératoire :

L'échantillon d'eau était filtré, au besoin d'abord sur papier, si l'eau était boueuse, puis à travers une bougie Chamberland L3, avec une dépression ne dépassant pas 20 cm. et jamais pendant plus de cinq à dix minutes. Le filtrat était recueilli aseptiquement et sa stérilité toujours vérifiée. De ce filtrat, nous prélevions environ 2 cmc. que nous transvasions dans un tube de bouillon ordinaire de 12 à 15 cmc. et à cet ensemble *stérile* nous ajoutons V à X gouttes de la culture jeune en bouillon de 24 heures. — Nous avons aussi essayé d'utiliser les cultures directement sur gélose, émulsionnant une anse de culture dans le liquide bouillon plus filtrat d'eau. Ces cultures

remontaient parfois à dix ou quinze jours. Nous avons observé des lyses remarquables, bien que le microbe semble être plus résistant qu'en culture jeune en bouillon. Ceci d'ailleurs confirme une fois de plus un fait observé déjà depuis longtemps.

Les tubes ainsi préparés étaient laissés à la température du laboratoire, à l'abri de la lumière et, en hiver, pour éviter pendant la nuit le refroidissement, on les plaçait au voisinage de la paroi de la chambre-étuve.

Après 24 heures de contact, les tubes étaient examinés et l'on notait l'aspect de la culture ; puis ils étaientensemencés sur gélose inclinée, au moyen d'une anse de platine soigneusement étendue sur toute la surface du milieu. Les tubes étaient ensuite mis à l'étuve à 37° et examinés après 24 et 48 heures.

Pour réaliser des passages successifs, on prenait un certain nombre de tubes par expérience, on les filtrait sur bougie L3, dans des conditions identiques à celles déjà décrites et avec le nouveau filtrat — dont la stérilité était toujours vérifiée — on ensemencait une nouvelle série de tubes.

Ces passages furent réalisés en moyenne cinq à six fois par expérience. Ce nombre est probablement insuffisant, mais il nous fallait compter avec la question du matériel et notre temps disponible. Evidemment, l'existence d'une lyse se reproduisant pendant six passages ne suffit pas à éliminer entièrement la possibilité d'un facteur chimique ou fermentatif, pour expliquer l'action antimicrobienne

des eaux. On peut toujours envisager l'hypothèse que l'eau examinée renferme une diastase ou un catalyseur quelconque. Mais cependant, il semble bien difficile d'admettre une telle explication et ce, pour les trois raisons suivantes :

1) Après six à huit passages, la lyse est aussi active qu'au premier contact, et cependant on atteint une dilution importante des deux centimètres cubes d'eau filtrée du début (dilution au 5.000.000^e après six passages, si on calcule sur 2 centimètres cubes de filtrat ajoutés à 15 centimètres cubes de bouillon ; au 1.000.000.000^e après huit passages).

2) Non seulement la lyse a persisté aussi active, mais encore il s'est produit dans quelques expériences une exaltation très nette. Le premier ensemencement sur gélose donnait une *culture grumeleuse*, au lieu du glacis uniforme normal et, au deuxième, troisième ou quatrième passage, la surface de la gélose restait intacte, sauf quelques colonies très isolées et faciles à dénombrer.

3) Il est étonnant enfin qu'un catalyseur présente une telle électivité, provoque une lyse totale d'un microbe donné et en respecte un autre, alors qu'il s'agit de microbes très voisins, bien plus de variétés différentes d'un même microbe.

Nous éliminons aussi l'action que pourrait avoir le P. H. des eaux. Pour les eaux fluviales ou marines il n'a aucune influence. Recherché sur un certain nombre d'échantillons, même longtemps conservés en tubes scellés, nous l'avons toujours trouvé oscillant entre P. H. = 7 et P. H. = 8, correspondant donc à une alcalinité suffisante.

Toutes nos expériences ont été faites en bouillon et sur gélose. Il nous est arrivé assez souvent d'observer une lyse qui paraissait complète, ou à peu près en bouillon (liquide clair après 24 heures et même davantage), et ne se confirmait pas sur gélose et cela pendant plusieurs passages.

Nous signalerons ce fait, difficile à interpréter, chaque fois qu'il se sera produit. Ne s'agit-il pas là d'une simple action empêchante retardant le développement de la culture plutôt que d'une véritable lyse ?

Pour simplifier l'exposé de nos résultats, nous les avons classés en six groupes.

1° LYSE TRÈS ACTIVE. — Bouillon limpide après 24 heures au moins ; gélose stérile après 48 heures à l'étuve, ou ne présentant que quelques colonies isolées — une dizaine au maximum.

2° LYSE ACTIVE. — Bouillon clair ; gélose avec des colonies plus nombreuses, mais toujours dénombrables (soixante à quatre-vingt au maximum).

3° LYSE PEU ACTIVE. — Bouillon clair ou avec quelques ondes provoquées par l'agitation du tube ; gélose présentant ce que nous appelons des *colonies en grains* isolés, c'est-à-dire que toute la surface de la gélose est recouverte de colonies mais restant cependant séparées les unes des autres ou tout au plus au contact.

4° LYSE FAIBLE. — Lyse ayant mis un certain temps à s'établir, ou ne s'étant pas maintenue.

5° LYSE TRÈS FAIBLE. — Le bouillon ne s'est jamais éclairci totalement, présente après agitation des on-

des plus ou moins abondantes. La culture solide couvre toute la surface de la gélose, mais elle est comme rongée sur les bords, ou bien présente une ou deux *plages*, ou encore offre un aspect chagriné, grumeleux, différent sensiblement du glacis cultural uniforme normal.

6° LYSE NULLE.

En terminant cette notation, nous désirons attirer l'attention sur les *cultures en grains* que nous avons beaucoup plus souvent observées que les *plages* proprement dites décrites par D'HÉRELLE. Il s'agit de colonies plus ou moins grosses — punctiformes avec le Shiga ; larges et mamelonnées avec le colibacille — blanches, crèmeuses et dont les bords, loin d'être parfaitement arrondis, sont déchiquetés, surtout si on prend soin de les examiner à la loupe. Elles sont plus ou moins nombreuses — ou bien isolées sur la surface du gélose, stérile dans leurs intervalles — ou bien encore arrivent au contact par leurs bords.

Ces considérations générales exposées, nous relaterons le détail de nos expériences, après les avoir classées le plus logiquement possible.

SAONE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Il s'agit d'une eau prélevée le 1^{er} juillet 1924, au niveau du Pont de la Mutilatière, c'est-à-dire à un kilomètre en amont du confluent avec le Rhône, après la traversée de la

ville et le déversement de tous les égouts qui sont disposés selon le système perpendiculaire.

L'eau fut filtrée le jour même et mise en expérience avec les colibacilles B, D, F, P, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

En bouillon, la lyse fut très active pour le colibacille B, active pour les six autres, sauf pour le colibacille F, qui se développa normalement.

Sur gélose, la lyse se maintint très active pour le colibacille B, active pour le colibacille D, faible pour le colibacille P et l'Eberth, très faible pour le Shiga et le paratyphique A.

Deux passages réalisés avec le colibacille B et l'Eberth donnèrent des résultats identiques.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Eaux de la Saône prélevées en juillet 1924 ; un échantillon est recueilli à l'Île-Barbe, à cinq kilomètres en amont de Lyon, un autre au Pont de la Mulatière. Filtrées à cette époque, gardées en tubes scellés à l'obscurité et à la température du laboratoire jusqu'au 7 novembre.

Le 7 novembre, mise en expérience avec les colibacilles B et D, la paratyphique A, l'Eberth et le Shiga. Lyse très faible dans l'ensemble, nulle pour le paratyphique A. Légère différence dans la lyse en faveur du Pont de la Mulatière, surtout vis-à-vis des deux colibacilles.

Amoindrissement très net du pouvoir lytique de l'eau, qui semble devoir n'être attribué qu'au vieillissement, le bactériophage ayant été conservé trois mois et demi dans un milieu stérile et non nutritif.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — Même essai réalisé avec de la vase, prise aux deux mêmes endroits :

Lyse encore plus faible qu'avec l'eau ; aucune différence notable entre les deux échantillons, amont et aval.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE. — Eau prélevée le 7 novembre 1924, au Pont de la Mulatière, au moment d'une crue, filtrée et gardée en tubes scellés jusqu'au 1^{er} décembre.

Essai le 1^{er} décembre, avec les colibacilles B, D, H, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

Lyse partout très faible, presque nulle en bouillon, comme sur gélose, sauf pour le paratyphique A, où elle se révéla un peu plus efficace.

CINQUIÈME EXPÉRIENCE. — Eau prélevée le 5 décembre 1924, au quai de la Bibliothèque, situé au milieu de la traversée de la ville. Mise en expérience le jour même avec les colibacilles B, D, H, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

Lyse nulle pour le paratyphique A, peu active pour l'Eberth et le Shiga, active pour les colibacilles.

Après deux passages, résultats identiques pour les trois premiers microbes, mais exaltation très vive pour les colibacilles.

SIXIÈME EXPÉRIENCE. — Eaux prélevées le 7 février 1925, au quai de la Bibliothèque et au Pont de la Mulatière, filtrées et mises en expérience le lendemain, avec les mêmes colibacilles, l'Eberth et le Shiga.

Lyse très faible pour l'Eberth, peu active pour le colibacille H, très active dès le début pour le colibacille D, très active également pour le colibacille B et le Shiga, mais surtout après les premiers passages. Cinq passages en tout. Pas de différence notable entre les deux échantillons.

RHONE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Eau prélevée le 1^{er} juillet 1924, au Pont du Midi, après la traversée de la ville, à un kilomètre en amont du confluent avec la Saône, sur la rive gauche, à quelques mètres en amont du déversement de l'égout collecteur des quartiers de la Guillotière et de Villeurbanne.

Eau filtrée et mise en expérience le lendemain, avec les colibacilles B, D, F, P, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga. La lyse fut active pour le colibacille B, le colibacille D, l'Eberth ; peu active en bouillon pour le colibacille P, le paratyphique A et le Shiga, et même faible sur gélose. Le colibacille F se développa normalement.

Un passage avec le colibacille B donna un résultat identique.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Eau prélevée le 7 novembre 1924, au Pont du Midi, au moment d'une crue, filtrée et gardée en tubes scellés jusqu'au 1^{er} décembre, date où elle fut essayée avec les colibacilles B, D, H, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

Expérience parallèle avec de la vase.

La lyse fut très faible pour le typhique, très active pour le Shiga — ce qui fait opposition avec la première expérience, — très faible pour le paratyphique A, faible pour le colibacille H, active pour le colibacille B et très active pour le colibacille D.

La différence entre l'eau et la vase est bien minime. A peine peut-on dire que la lyse fut plus faible avec la vase.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — EAU D'ALIMENTATION DE LA VILLE DE LYON prise au robinet du laboratoire. Il s'agit d'eau du Rhône captée en amont de Lyon, près du parc de la Tête-d'Or, après filtration à travers les berges de la rive gauche du fleuve, où sont creusées les galeries de captage. Recueillie le 2 juillet 1924, filtrée et mise en expérience le jour même, avec les colibacilles B, D, P, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga, elle provoqua une lyse active pour les deux premiers, moins active pour les autres, aussi bien en bouillon que sur gélose.

BASSIN DE LA GARONNE

1° LA GARONNE A TOULOUSE. — Eau prélevée en amont et en aval de la ville, le 12 mars 1925, filtrée le 25 et mise en expérience le 31, avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga, les vibrions cholériques A³ et Napoli.

Avec les deux échantillons, en bouillon comme sur gélose, la lyse se montra faible pour les paratyphi-

ques A, l'Eberth et le Shiga, extrêmement faible pour les deux colibacilles, nulle pour les vibrions cholériques.

Quatre passages sans modification.

2° LE TARN A MONTAUBAN. — Eau prélevée en amont et en aval, le 17 mars 1925, filtrée le 25 et mise en expérience le 31, avec les mêmes souches que ci-dessus.

Lyse un peu plus active pour le paratyphique A et l'Eberth mais, dans l'ensemble, résultats identiques à ceux de Toulouse.

Quatre passages sans modification.

3° LE GERS A AUCH. — Eau prélevée en amont et en aval, le 12 mars 1925, filtrée le 18 et mise en expérience le 19.

Mêmes souches et mêmes résultats.

Six passages sans effet.

4° LE LOT A CAHORS. — Eau prélevée en amont et en aval, le 15 mars 1925, filtrée le 24 et mise en expérience le lendemain.

Mêmes souches et mêmes résultats.

Cinq passages : pas d'exaltation.

5° LA GARONNE A BORDEAUX. — Eau prélevée en amont et en aval, le 18 mars 1925, filtrée le 24, expérimentée le 28.

Mêmes souches et mêmes résultats.

Cinq passages : pas d'exaltation.

BASSIN DE LA LOIRE

1° RIVIÈRE DU LIGNON. — Affluent de la Haute-Loire, descendant des monts du Forez et se jetant dans la Loire à quelques kilomètres de Feurs.

RUISSEAU DE LA DUNIÈRES, lui-même affluent du Lignon.

Eaux prélevées vers le 15 avril 1925, lors de la crue de printemps, filtrées le 20 et mises en expérience le 2 mai avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Lyse nulle avec le colibacille H et le vibrion cholérique très faible avec le colibacille D, faible pour l'Eberth et le Shiga, un peu plus active pour le paratyphique A.

Pas de différences entre les deux échantillons.

Sept passages avec l'Eberth et le paratyphique A, pendant lesquels le bouillon de 24 heures restait clair, bien que sur gélose on ne réussisse à obtenir que des cultures en grains à peine isolées ou même grumeleuses.

2° LA LOIRE A SAUMUR. — Eau prélevée le 3 avril 1925, au moment de la fin d'une crue légère, en amont et en aval (500 mètres après le confluent du Thouet), et eau du THOUET prélevée à un kilomètre en amont de Saumur ; filtrées le 20 et mises en expérience le 24, avec les mêmes souches que ci-dessus.

Lyse nulle avec le vibrion cholérique et très faible

avec tous les autres. Le bouillon reste clair, avec seulement quelques ondes : la surface de la gélose est grumeleuse ou recouverte de colonies confluentes.

Sept passages sans modifications.

LA DEULE A LILLE

Eau prélevée en amont et en aval de la ville, le 3 avril 1925, filtrée le 20 et mise en expérience le 24, avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Lyse nulle pour le vibrion cholérique et extrêmement faible pour le colibacille H ; faible pour le Shiga et l'Eberth ; faible avec les eaux d'amont pour le colibacille D et le paratyphique A, active au contraire avec les eaux d'aval, surtout vis-à-vis du premier.

Donc, différence assez nette entre les deux échantillons, les eaux d'aval sont les plus lysantes.

Huit passages avec le colibacille D et le paratyphique A, avec conservation et même exaltation du pouvoir lytique.

LA SEINE A PARIS

Eau recueillie au Petit Pont, face à Notre-Dame, le 20 février 1924, au moment d'une crue.

Eau de la ville, prise au robinet à la même date.

Toutes les deux filtrées le 23 et expérimentées le 25 avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

Pas de différences entre les deux échantillons. Lyse très faible pour le colibacille D, active pour les autres et même très active pour le colibacille H et le Shiga.

Sept passages pendant lesquels la lyse s'est reproduite aussi intense.

EAU DU HAVRE

Eau et vase de bassins (quai de la Garonne) ;

Eau de la rade vers le cap de la Hève ;

Eau de l'estuaire de la Seine à la pointe du Hoc.

Prélevées vers le 15 janvier 1924, filtrées le 21 et mises en expérience le 22, avec les colibacilles B, D, et H, le paratyphiques A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Action nulle sur le vibrion cholérique, presque nulle sur le colibacille H ; faible sur le paratyphique A ; peu active sur l'Eberth et très active pour les deux autres colibacilles et le Shiga.

Action exaltée dès le premier passage, se maintient telle pendant huit passages consécutifs, sans différences nettes entre les divers échantillons.

HUITRES DE LA RADE DU HAVRE

Huitres pêchées le 18 avril 1925 par 20 mètres de fond, vers le milieu de la rade, entre Dives et le Havre. Ouvertes le jour même, leur eau fut recueillie en traumatisant le moins possible l'animal. Filtrée le 20, elle fut mise en expérience le 21, seule-

ment avec le colibacille D et l'Eberth, en raison de la petite quantité de filtrat obtenu.

Lyse très marquée au premier contact pour le colibacille et surtout pour l'Eberth ; ne s'est pas reproduite dès le premier passage pour le colibacille ni en bouillon ni sur gélose ; est allée en s'atténuant rapidement en trois à cinq passages pour l'Eberth. Sept passages.

PORT DE MARSEILLE

Eau du Vieux Port ; eau de mer prise à la jetée ; eau de la ville, prélevées le 17 février 1925, filtrées et mises en expérience le lendemain avec les colibacilles D, l'Eberth et le Shiga.

Lyse faible pour l'Eberth, très active pour les deux autres microbes, maintenue pendant sept passages, sans différences entre les divers échantillons.

COQUILLAGES DE MARSEILLE

Huîtres, moules et palourdes achetées le 28 avril 1925 au matin dans une boutique du quartier du Vieux-Port, ouvertes le soir même à Lyon ; liquide recueilli en traumatisant le moins possible l'animal, filtré et mis en expérience le 29. Eau des palourdes essayée sur le colibacille D, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga ; eau des huîtres, sur le colibacille D et l'Eberth ; eau des moules, sur l'Eberth seulement.

Lyse en bouillon qui resta clair après 24 heures,

non entièrement confirmée sur gélose, où l'on constata à chacun des six passages effectués des cultures grumeleuses.

PORT DE BREST

Eau du Port de Commerce, prélevée par basse mer (hauteur 2 m. 50), le 15 mai 1925 ; filtrée et mise en expérience le 29 avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Sept passages ne donnèrent qu'une lyse incertaine en bouillon, non confirmée sur gélose.

LIQUIDES DIVERS

1° Eau prélevée à LOYASSE, au-dessous du cimetière (banlieue ouest de Lyon), le 18 décembre 1924, filtrée et mise en expérience le 19 avec les colibacilles B, D et H, la paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Lyse nulle pour le vibrion cholérique, très faible dans l'ensemble, sauf pour le paratyphique A et l'Eberth, où elle fut un peu plus nette.

2° Eau du MORGNON, petit ruisseau des environs de Lyon, prélevée le 20 décembre 1924, filtrée et mise en expérience le 21.

Mêmes souches et mêmes résultats que pour l'eau de Loyasse.

3° SOURCE MONTÉE DE BALMONT, FORT DE LA DUCHÈRE, Lyon, naissant dans une propriété privée. On prélève le 17 juin 1925 huit échantillons à différents niveaux, correspondants à des degrés de contamination de plus en plus prononcée. Filtrée et mise en expérience le 18, avec le colibacille D, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

Sept passages pendant lesquels on n'obtint jamais qu'une lyse très faible en bouillon, comme sur gélose.

4° PURIN et LIQUIDE DE FOSSE D'AISSANCE, prélevés le 21 mai 1925, filtrés et mis en expérience le 29, avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Lyse fort peu active avec le purin, non poursuivie par des passages. Lyse semblable au premier contact avec le liquide de fosse d'aisance, mais dès le premier passage, exaltation très nette pour le Shiga et continuée identique pendant six passages.

EAUX ETRANGERES

1° BELGRADE. — Nous ne pouvons donner plus de précision sur cet échantillon. Il nous fut envoyé de Belgrade avec trois autres flacons qui arrivèrent brisés. S'agit-il d'eau du Danube ou de la Save, prise en amont ou en aval, nous l'ignorons.

Aussi, ne l'aurions-nous même pas mentionné, s'il ne nous avait pas donné un résultat différent de ceux précédemment observés.

Au premier contact avec le vibrion cholérique Napoli, il se produisit une lyse très active (bouillon clair après 24 heures, quatre colonies sur toute l'étendue de la gélose inclinée). Mais, après un passage, cette lyse cessa brusquement et en même temps que le bouillon était trouble, on observait sur gélose une culture normale.

Cinq autres passages ne firent pas reparaître la lyse.

La lyse fut nulle avec les colibacilles D et H et le vibrion cholérique A³ ; peu active avec le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

2° EAU DU NIL. — Prélevée à Rod-el-Tarag, le Caire, expédiée le 31 mars 1925, filtrée le 2 mai, mise en expérience le lendemain avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga, les vibrions cholériques A³ et Napoli.

Lyse faible dans l'ensemble, peu active pour le paratyphique A et le Shiga, plus marquée d'ailleurs en bouillon que sur gélose.

Sept passages.

3° EAUX DE VENISE. — Eau du Grand Canal, prélevée au pont du Rialto, du bassin S. Marco, du bassin Orséolo, de l'aqueduc et d'une citerne abandonnée.

Echantillons prélevés en avril 1925, essayés six semaines plus tard pour des raisons douanières.

Lyse nulle pour le colibacille H et le vibrion cholérique A³ ; très faible pour le colibacille D ; faible

pour le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga, sans différences notables entre les cinq échantillons, sans modifications après huit passages.

4° Océan ATLANTIQUE. — Eaux prélevées le 22 mars 1925, aux parages du Banc de Terre-Neuve, et le 1^{er} avril, au milieu de l'Océan, entre la France et New-York, filtrées le 26 mai et mises en expérience le 29, avec le colibacille D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Lyse sur gélose très faible dans l'ensemble, meilleure en bouillon.

Sept passages.

5° RIO DE LA PLATA. — Eaux prélevées en amont de Buenos-Ayres et entre cette ville et Montevideo, au début de juin, filtrées le 4 juillet 1925 et mises en expériences le 7, avec les colibacilles D et H, le paratyphique A, l'Eberth, le Shiga et le vibrion cholérique A³.

Résultats semblables aux précédents.

Cinq passages.

6° AMÉRIQUE DU SUD. — Douze échantillons, prélevés entre le 3 juin et le 1^{er} juillet, dans le port de Buenos-Aires, Darsena Norte, de la Plata, quai Saladero Swift, de Montevideo, de Rio-de-Janeiro, quai des Paquebots ; dans la rade de Rio-de-Janeiro et de Pernambuco ; dans le port de Pernambuco ; à l'île Fernando de Noronha, au niveau de la branche nord du courant équatorial ; au milieu des îles du

Cap-Vert ; à l'ouest de l'Hierro, à 60 milles des Canaries ; à Madère, rade de Funchal ; dans la Manche enfin, au large de Cherbourg.

Filtrés le 19 juillet et mis en expérience le lendemain, avec le colibacille H, le paratyphique A, l'Eberth et le Shiga.

Le temps nous a manqué pour faire des passages, mais au premier contact les résultats furent très faibles et même nuls pour le colibacille.

Pour qu'il soit plus aisé d'en saisir l'ensemble, nous résumons toutes ces expériences en un tableau général.

EXPÉRIENCES	Coli B	Coli D	Coli F	Coli H	Coli P	Para A	Eberth	Shiga	Choléra A ₃	Choléra Nâpoli	Nombre de passages	OBSERVATIONS
SAONE I	très active	active	nulle		peu active	faible	peu active	faible			2	
II { Ile-Barbe... P ^t Mulatière	tr. faible faible	tr. faible faible				nulle	très faible	très faible				exp. faite 4 mois après prélèvement
III { Ile Barbe... P ^t Mulatière	très faible faible	tr. faible nulle				tr. faible extr. faibl	très faible	faible tr. faible				exp. faite 4 mois après prélèvement
IV	presque nulle	extrém. faible		extrém. faible		faible	très faible	extrém. faible				rivière en crue
V	très active	très active		très active		nulle	peu active	peu active			2	exaltation après 2 passages pour les colibacilles
VI	très active	très active		peu active			très faible	très active			5	pas de différences entre les 2 échant.
RHONE I	active	active	nulle		faible	faible	active	faible			1	
II { eau vase.....	active peu activ.	très active		faible tr. faible		tr. faible faible	très faible	tr. active active				fleuve en crue
III	active	active			peu active	peu active	peu active	peu active				
GARONNE Toulouse...		extrém. faible		extrém. faible		faible	faible	faible	nulle	nulle	4	
TARN Montauban.		extrém. faible		extrém. faible		peu active	peu active	faible	nulle	nulle	4	

EXPÉRIENCES	Coli B	Coli D	Coli F	Coli H	Para A	Eberth	Shiga	Choléra A3	Choléra Napoli	Nombre de passages	OBSERVATIONS
GERS Auch....		extrém. faible		extrém. faible	peu active	faible	faible	nulle	nulle	6	
LOT Cahors..		extrém. faible		extrém. faible	peu active	faible	faible	nulle	nulle	5	
GIRONDE Bordeaux		extrém. faible		extrém. faible	faible	faible	faible	nulle	nulle	5	
LOIRE { Lignon.. Dumières		très faible		nulle	peu active	faible	faible	nulle		7	Pas de différences entre les 2 échantillons Lyse en bouillon, non sur gélose
DEULE { Saumur.. amont.. aval.....		très faible		très faible	faible	très faible	très faible	nulle		7	Pas de différences entre les 2 échantillons Lyse en bouillon, non sur gélose
SEINE A PARIS		très faible		très active	active	peu active	très active	nulle		8	exaltation par passages
PORT DU HAVRE	très active	très active		extrém. faible	faible	peu active	très active	nulle		8	Pas de différences entre les 2 échantil. Exaltation dès le 1 ^{er} passage Pas de différences entre les 4 échantillons
HUITRES DU HAVRE		active mais non durable				active mais non durable				7	Lyse au 1 ^{er} contact non reproduite ou vite atténuée
PORT DE MARSEILLE		très active				faible	très active			7	Pas de différences entre les 3 échant.
COQUILLAGES A MARSEILLE { Huîtres... Moules... Palourdes		tr. faible tr faible			tr. faible	faible faible faible	tr. faible			6	Lyse en bouillon non sur gélose

EXPÉRIENCES	Coli B	Coli D	Coli F	Coli H	Coli P	Para A	Eberth	Shiga	Choléra A ³	Choléra Napoli	Nombre de passages	OBSERVATIONS
PORT DE BREST		très faible		très faible		très faible	très faible	très faible	nulle		7	
LIQUIDES DIVERS												
I Loyasse.	faible	faible		très faible		peu active	peu active	très faible	nulle			
II Morgon.	très faibl ^e	très faible		très faible		peu active	peu active	très faible	nulle			
III		très faible				très faible	très faible	très faible			7	Pas de différences entre les 8 échantil.
Source Balmont												
IV { purin. ... fosse		très faible		très faible		très faible	faible	tr. faible tr. active	nulle		6	Exaltation (Shiga) au 4 ^{er} passage
EAUX ÉTRANGÈRES { Belgrade		nulle		nulle		peu active	peu active	peu active	nulle	tr. active mais non durable	5	Lyse au 4 ^{er} contact non reproduite (chol. napoli)
Nil.		faible		faible		peu active	faible	peu active	nulle		7	Lyse en bouillon non sur gélose
Venise ..		très faible		nulle		faible	faible	faible	nulle		8	
Océan Atlantiq.		extrém. faible		extrém. faible		faible	faible	faible	nulle		7	Lyse en bouillon non sur gélose
Rio-de-la-Plata		très faible		extrém. faible		très faible	très faible	faible	nulle		5	Lyse en bouillon non sur gélose
Amériq. du Sud				nulle		très faible	très faible	très faible				

CHAPITRE II

Son rôle possible dans la stérilisation spontanée des eaux fluviales et marines

Ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, toutes les expériences du précédent chapitre ne suffisent pas pour prouver que le principe bactériophage est vraiment en cause, mais les raisons qui cependant nous le font admettre nous semblent assez probantes.

Il n'est donc pas, croyons-nous, trop aventuré de penser que le *phénomène de* D'HÉRELLE va pouvoir permettre d'éclaircir certaines questions d'hygiène et d'épidémiologie qui, jusqu'ici, n'avaient pas été entièrement approfondies.

Avec le bactériophage, nous sommes en présence d'un puissant agent de destruction microbienne qui possède la propriété particulière et très importante d'être en quelque sorte proportionné au nombre et à la virulence des bactéries infectantes au contact desquelles il se régénère. Ses caractères de spécifi-

cité et d'adaptation, l'exaltation possible de sa virulence, sa grande résistance aux agents extérieurs, sa possibilité d'action, même très dilué, son énorme diffusion dans la nature, en font un principe dont, a priori, le rôle doit être de tout premier ordre.

D'HÉRELLE a depuis longtemps indiqué les nombreuses conséquences, au point de vue épidémiologie, qui découlaient de sa découverte. Prudemment, il en fit la preuve sur des animaux, en les immunisant avec du bactériophage contre des maladies aussi graves dans leur évolution que la typhiose aviaire et surtout le barbone du buffle : ce sont donc là des applications parfaites, au point de vue expérimental et démonstratif.

Encouragés par ces succès, d'autres savants ont multiplié l'emploi du bactériophage chez l'homme : les difficultés de préparation sont certainement pour beaucoup dans le peu de rapidité d'extension de cette nouvelle méthode *inoffensive* de vaccination. Le contraire serait infiniment souhaitable.

D'HÉRELLE, HAUDUROY et d'autres n'hésitent pas à considérer les notions que nous possédions sur l'immunité, sinon comme bouleversées, du moins comme étendues et orientées dans une voie nouvelle par la connaissance de l'activité du bactériophage. La résistance ou la réceptivité d'un individu n'est plus seulement le résultat des propriétés spécifiques de son sérum sanguin ; ce n'est plus seulement une question d'antigène et d'anticorps ; il y a un facteur nouveau, le principe bactériophage, qui lutte également contre le microbe, agent de l'infection et en

assure la destruction lytique. Comme une bactérie, le bactériophage est contagieux. La marche et l'extinction d'une épidémie seraient donc, d'après ces auteurs, le reflet et la conséquence de la lutte entre le microbe et le principe lytique, attaquant l'agent pathogène et contribuant à la résistance de chaque individu de la collectivité menacée. D'HÉRELLE prétend ainsi expliquer des notions jusqu'ici imprécises et son dernier chapitre, qui sert de conclusion à sa monographie de 1921, est plein d'aperçus nouveaux, qui, en raison même de leur nouveauté, semblent d'une trop grande audace novatrice. Ils sont, en tous cas, logiques et pleins d'intérêt.

Ce que ces auteurs ont réussi à démontrer au point de vue épidémiologique, nous avons désiré nous en inspirer et tenter d'en faire l'application à l'hygiène, en cherchant si le bactériophage ne jouait pas un rôle dans la nature comme chez l'être vivant. Sa vitalité permettait de le penser, sa diffusion contribue à le faire supposer. Nous avons été frappé de ce fait que l'eau de fleuves aussi pollués que la Seine, le Rhône, la Saône, après leur traversée de grandes villes, comme Paris et Lyon, redevenait, à quelques kilomètres en aval, à peu près stérile (au point de vue teneur en pathogènes s'entend). Jusqu'ici, on attribuait cette action bactéricide à des causes diverses, physiques ou chimiques : soleil, lumière, etc., à l'air et à son oxygène plus ou moins portés au contact des microbes par le brassage des eaux, selon les conditions du cours du fleuve (ainsi, la Seine ne s'est purifiée qu'à Mantes, tandis que le Rhône l'est déjà

à trois kilomètres en aval de Lyon). Mais toutes ces raisons ne satisfaisaient pas entièrement un esprit scientifique. Avec le bactériophage, l'explication semble plus facile et sans nier l'influence des agents ci-dessus énumérés, le rôle stérilisant du principe lytique nous semble devoir figurer en bonne place.

Ainsi, l'intérêt qui s'attache à la connaissance du *phénomène de* D'HÉRELLE n'est pas encore épuisé ; il paraît devoir s'appliquer aussi bien à la pathologie qu'à l'hygiène et à l'épidémiologie. Nous désirerions, pour une part très modeste et bien imparfaite, y avoir contribué par nos recherches.

CONCLUSIONS

1. — Le bactériophage et la lyse microbienne

1° La lyse microbienne, dans un certain nombre de cas présentant des caractères déterminés (reproduction en série après filtration en particulier), paraît relever du phénomène bactériophagique décrit par d'Hérelle.

2° Le principe bactériophage de d'Hérelle, filtrable et se multipliant au contact de certains microbes jeunes et vivants, se classe dans le groupe des ultravirus filtrants et invisibles.

3° Il joue un rôle dans l'évolution et la guérison de certaines maladies infectieuses de l'homme (infections intestinales en particulier), et dans certaines épizooties des mammifères ou des oiseaux.

Transmissible d'individu à individu, il peut donner l'immunité par une sorte de contagion.

4° Le principe bactériophage se rencontre non seulement chez des êtres vivants sains, malades ou convalescents, mais dans leur ambiance (sol, eaux, etc.), où les rejettent ces porteurs.

5° Parmi les diverses manifestations de son activité, l'observation et l'expérimentation bactériologiques permettent d'attribuer au principe bactériophage un rôle possible dans l'action antimicrobienne exercée par les eaux fluviales ou marines sur divers microbes du groupe intestinal.

6° Le domaine du bactériophage en bactériologie et en pathologie apparaît vaste et important.

Son étude est susceptible de conduire à des applications thérapeutiques préventives ou curatives intéressantes.

II. — Le bactériophage et le pouvoir antimicrobien des eaux

1° L'action antimicrobienne naturelle exercée par certaines eaux fluviales ou marines est connue.

Elle a été constatée surtout à l'égard des microbes pathogènes intestinaux, ordinairement aquicoles, mais son mécanisme est discuté.

2° Une technique calquée sur la technique d'isolement par filtration du bactériophage intestinal met en évidence le pouvoir antimicrobien lytique exercé par quelques gouttes d'eaux filtrées sur des cultures

solides ou liquides de microbes de la flore intestinale (coli, Eberth, paratyphiques, bacille dysentérique, vibrion cholérique).

3° Le pouvoir antimicrobien le plus souvent observé est dirigé contre le colibacille, puis viennent, par ordre d'intensité et de fréquence décroissantes, le pouvoir antishiga, le pouvoir antityphique, le pouvoir antiparatyphique et le pouvoir anticholérique.

4° Toutes les eaux ne possèdent pas un pouvoir antimicrobien égal et polyvalent. Il y a spécificité d'action lytique des eaux d'une région géographique sur certains microbes et inefficacité sur d'autres (Saône anticoli, Rhône antityphique, Isère antiparatyphique, Seine anticoli, ports du Havre et de Marseille anticoli, antishiga, etc...). Les eaux d'un cours d'eau sont en général plus lytiques en aval d'une ville qu'en amont.

Les crues augmentent ou perturbent le pouvoir antimicrobien d'un fleuve.

5° Les caractéristiques biologiques de ce pouvoir lytique (indifférence du taux de dilution, reproduction après filtration, exaltation par passage, spécificité, etc., etc.) en font attribuer la cause à un virus filtrant invisible, analogue au bactériophage de d'Hérelle, plutôt qu'à des causes physico-chimiques.

6° Si une plus longue expérimentation augmentait le nombre des preuves bactériologiques, cette hypo-

thèse, actuellement très vraisemblable, se trouverait démontrée. Ainsi s'expliqueraient, au point de vue de l'hygiène, la stérilisation spontanée des cours d'eau, ainsi que l'immunité dont jouissent certaines régions ou certains individus à l'égard d'épidémies d'origine hydrique.

Le Président de la Thèse,
F. ARLOING.

Vu :
Le Doyen,
J. LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 19 Octobre 1925
LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

Travaux publiés en langue française jusqu'en juillet 1925 ⁽¹⁾

1896. HANKIN. — Action bactéricide des eaux de la Jumma et du Gange sur le vibron du choléra. *Ann. Inst. Pasteur*, T. X, n° 9, p. 511-523.
1920. HOWARDS. — Action lytique du sérum humain sur les bactéries du groupe typhique. *Comptes rendus Soc. Biol.*, T. LXXXIII, p. 1204-1205.
- HOWARDS. — Action lytique du sérum humain vis-à-vis du bacille d'Eberth et virulence de cette bactérie. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXXXIII, p. 1266-1267.
- SALIMBENI. — Sur le bactériophage de d'Hérelle. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXXXIII, p. 1545-1548.
1921. DE PORTER (P.) et MAISIN (J.). — Contribution à l'étude de la nature du principe bactériophage. *Arch. Inst. de Pharm., Brux. et Paris*, XXV, fasc. V et VI, p. 473-484.
- THIROUX. — Le bactériophage de d'Hérelle. *Ann. de Méd. et de Pharm. colon.*, Paris, XIX, p. 209.
- ZOELLER (Ch.). — Bacille de Shiga auto-agglutinable. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXXXIV, p. 87, 15 janvier.

(1) Pour toutes les publications antérieures à 1923, nous renvoyons à l'excellente bibliographie de la thèse de Caublot, Paris, juin 1923, y ajoutant quelques notes qui avaient échappé aux recherches de cet auteur.

1922. BECKERICH et HAUDUROY (P.). — *Le Médecin d'Alsace-Lorraine*, 16 mai.
- BORDET (J.). — La bactériophagie ou l'autophagie microbienne transmissible. *Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. de Brux.*, vol. jubil., Brux., p. 353-377.
- CARRÈRE. — Mémoire inédit. *Acad. des Sc. et Lettres de Montpellier*, déc.
- CHAUBAUD (J.). — Le bactériophage de d'Hérelle. *Arch. de Méd. et de Pharm. nav.*, Paris, cxii, p. 203-218.
- CHEYSSIAL (A.). — Expérimentation de la méthode de d'Hérelle en Guinée Française pour la destruction des acridiens. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Paris, xv, p. 762-764.
- DOPTER et SACQUÉPÉE. — *Précis de Bactériologie*, p. 1061.
- FRANÇOIS (F.) et MARQUÉZY (R.). — Le phénomène de d'Hérelle : les faits, les interprétations, les applications. *Bull. Méd., Paris*, xxxvi, p. 33-39, 14 janvier.
- JAUMAIN. — Autolyse microbienne en tubes scellés. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVII, 29 juillet, p. 790.
- LEVINSON (L.). — Contribution à l'étude du phénomène du bactériophage. *Thèse de Paris*.
- RICHAUD (A.). — La bactériophagie de d'Hérelle. *J. de Pharm. et Chim.*, Paris, xxv, p. 429-436.
- ROUSLACROIX (A.). — Le phénomène de la lyse bactérienne transmissible (bactériophage de d'Hérelle). *Prat. Méd. Franç.*, Paris, I, p. 1029-1039.
- VÉDRENNE (R.). — Le bactériophage chez le nourrisson. *Thèse de Paris*.

1° *Comptes rendus de la Société de Biologie*

1923. A) Tome LXXXVIII, 1^{er} semestre

GORY (M.). — Transformation muqueuse du « *Bacillus coli* ». 13 janvier, p. 49.

- HAUDUROY (P.). — Sur la constitution du bactériophage de d'Hérelle. 13 janvier, p. 59.
- LEVADITI et NICOLAU. — Propriétés et dimensions du bactériophage. 20 janvier p. 66.
- CIUCA (M.). — Présence de principe lytique pour le bacille de Shiga et le colibacille dans les selles des cholériques. 6 janvier, p. 143.
- TCHANG-KOUO-NGEN (J.) et WAGEMANS (J.). — Résistance des bactériophages à la chaleur. 27 janvier, p. 303.
- WAGEMANS (J.). — La neutralisation des bactériophages. 27 janvier, p. 304.
- GRATIA (A.) et Mlle LOÏS DE KRUIF. — Au sujet de la titration du bactériophage. 27 janvier, p. 308.
- QUIROGA (R.). — Bactériophage du bacille pyocyanique. 2-6 octobre 1922, p. 363.
- D'HÉRELLE. — Action du fluorure de sodium sur le bactériophage. 17 février, p. 407.
- GRATIA (A.) et Mlle LOÏS DE KRUIF. — Tentative d'isolement des bactériophages d'inégale activité, à partir d'un principe lytique coli manifestant des variations d'énergie. 24 février, p. 629.
- HAUDUROY (P.) et PEYRE (E.). — Le bactériophage du bacille pyocyanique. 17 mars, p. 688.
- D'HÉRELLE (F.). — Sur un « principe bactériolysant », non bactériophagable, existant dans l'intestin des cholériques. 24 mars, p. 723.
- LISBONNE (M.) et CARRÈRE (L.). — Obtention du principe lytique pour le bacille de Shiga par culture filtrée de Bacille Coli. 24 mars. p. 724.
- PROCA (G.). — Sur la lysine des bactéries lysogènes. 9 janvier, 1^{er} et 15 février, p. 909.
- COMBIESCO (D.) et Mlle MAGHERU (A.). — Sur la lyse du bacille pyocyanique. 9 janvier, 1^{er} et 15 février, p. 912.

- CIUCA (M.) et PETROVANU (L.). — Sur quelques particularités du « principe lytique » d'origine intestinale. 9 janvier, 1^{er} et 15 février, p. 922.
- BRUYNOGUE (R.) et BRUTSAERT (P.). — La résistance des bactériophages à l'action de certaines substances toxiques. 31 mars, p. 966.
- BRUYNOGHE (R.) et WAGEMANS (J.). — La résistance des bactériophages au sérum neutralisant. 31 mars, p. 968.
- HAUDUROY (P.). — Recherches du bactériophage de d'Hérelle dans différents milieux. 28 avril, p. 1084.
- BORDET (J.). — La théorie de l'antagonisme microbien dans la genèse de la lyse transmissible. 28 avril, p. 1211.

B) Tome LXXXIX, 2^e semestre

- PONS (R.). — Bactériophage du pyocyanique. 9 juin, p. 77.
- BRUYNOGHE (R.) et WAGEMANS (J.). — Sur la complexité de certains bactériophages. 2 juin, p. 85.
- BRUTSAERT (P.). — La virulence des bactériophages. 2 juin, p. 87.
- BRUTSAERT (P.). — Le bactériophage et le radium. 2 juin, p. 90.
- ASHESHOV (Igor-N.). — L'atténuation du bactériophage par vieillissement. 22 février, p. 118.
- ASHESHOV (Igor-N.). — Quelques recherches sur la nature des plages de bactériophage. 22 février, p. 120.
- D'HÉRELLE (F.). — Observations au sujet des expériences concernant le phénomène de bactériophagie. 23 juin, p. 231.
- PROCA (G.). — Particularités de la lysine du bacille coli. 4 et 19 avril, p. 274.
- PROCA (G.). — Sur les extraits de culture lysogène. 3 mai, 21 juin et 5 juillet, p. 631.

- PICO (C.-E.). — Action déchainante de la pancréatine sur l'autolyse microbienne transmissible. 2 août, p. 753.
- VILLAZON (N.-M.). — Bactériophage efficace contre le bacille de la peste. 2 août, p. 754.
- BASCHMANN (A.). et DE LA BARRERA (J.). — Quelques variations sérologiques du bacille paratyphique A. 2 août, p. 756.
- CRUZ (J. da Costa). — Sur la nature du bactériophage. Influence des électrolytes. Août, p. 759.
- HAUDUROY (P.). — Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde; sa présence dans les selles. 20 octobre. p. 791.
- GRATIA (A.). — Hétérogénéité du principe lytique du colibacille. 13 octobre, p. 821.
- GRATIA (A.). — Relations entre la variabilité du colibacille et l'hétérogénéité du principe lytique correspondant. 13 octobre, p. 824.
- ZÖLLER (Ch.). — Action des rayons ultraviolets sur une souche de bactériophage. 27 octobre, p. 860.
- LISBONNE (M.) et CARRÈRE (L.). — Influence des électrolytes sur la lyse microbienne transmissible. 27 octobre, p. 865.
- HAUDUROY (P.). — Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde; sa présence dans le sang. 27 octobre, p. 875.
- D'HÉRELLE (F.). — Sur la nature du bactériophage. 10 novembre, p. 914.
- BORDET (J.). — Les théories de la lyse microbienne transmissible. 3 novembre. p. 963.
- FLU (P.-C.). — Sur la prétendue action déchainante de la pancréatine sur le principe bactériophage. 17 novembre, p. 970.
- GRATIA (A.) et RHODES (B.). — Action du principe lytique sur les émulsions de staphylocoques vivants et de staphylocoques tués. 1^{er} décembre, p. 1171.

- BRUTSAERT (P.). — Le bactériophage dans les milieux fluorés. 1^{er} décembre, p. 1173.
- BRUTSAERT (P.). — Influence des électrolytes sur le phénomène de d'Hérelle. 1^{er} décembre, p. 1175.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Contribution à l'étude des races résistantes du bacille de Shiga-Kruse, 5 avril 1922 au 15 novembre 1923, p. 1381.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Sur la nature du phénomène de d'Hérelle. 5 avril 1922 au 15 novembre 1923, p. 1385.

2° *Autres publications*

- BECKERICH (A.) et HAUDUROY (P.). — Le bactériophage de d'Hérelle ses applications thérapeutiques. *J. of Bacter.*, VIII, n° 2, mars, pp. 163-171.
- BECKERICH (A.) et HAUDUROY (P.). — Le traitement des infections urinaires à colibacilles par le bactériophage de d'Hérelle. *Bulletin Médical*, n° 11.
- BRUYNOGHE (R.). — Contribution à l'étude de la nature des bactériophages. *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belg., Bruxelles*, III, pp. 360-371.
- CAUBLOT (P.). — Technique des manipulations et contribution à l'étude du bactériophage de d'Hérelle. *Thèse de Paris*.
- DEPLA. — *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belg., Bruxelles*, juin, p. 223.
- HAUDUROY (P.) et ARSIMOLES. — Syndrome dysentérique produit par le bacille typhique. Guérison par le bactériophage du D^r d'Hérelle. *Progrès Médical*, n° 6, 10 février.
- HAUDUROY (P.). — Les propriétés du bactériophage de d'Hérelle. *Progrès Médical*, n° 28, 14 juillet, pp. 349-351.
- HAUDUROY (P.). — Sur la constitution du bactériophage de d'Hérelle et sur le mécanisme de sa lyse. *Arch. Int. de Pharm. et de Thérap.*, XXVIII, fasc. I, II.

- HAUDUROY (P.). — Recherches sur le bactériophage de d'Hérelle. Présence du principe dans l'eau de mer. *Bull. de l'Institut Océanographique*, n° 433, Monaco, 20 octobre.
- HAUDUROY (P.). — Recherches du bactériophage de d'Hérelle dans de l'eau de mer conservée 16 ans au laboratoire. *Bull. de l'Institut Océanographique*, n° 434, Monaco, 20 octobre.
- HAUDUROY (P.). — Essai sur les ultra-microbes. *Paris Médical*, 22 décembre, pp. 513-515.
- D'HÉRELLE (F.). — Le bactériophage. *Soc. de Path. Comparée*, n° 238, 5 octobre, pp. 597-618.
- D'HÉRELLE (F.). — La nature du bactériophage. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., Haarlem*, LXVII, pt. 1, p. 2969.
- D'HÉRELLE (F.). — La nature du bactériophage. *Nederl. Maandschr. v. Geneesk., Leiden*, XI, pp. 737-746.
- D'HÉRELLE (F.). — Les défenses de l'organisme. *Biblio. de philo. scienti., Paris*, Flammarion édit.
- LE BLAYE (R.). — Le bactériophage et ses applications thérapeutiques. *Arch. méd. chir. de Province, Tours*, XIII, pp. 177-188.
- LISBONNE (M.) et CARRÈRE (L.). — *Acad. des Sc. et Lettres de Montpellier*, mars.
- PAURON. — L'ultramicrobe bactériophage : son rôle dans la prophylaxie et la thérapeutique des infections. *Arch. de méd. et pharm. mil., Paris*, LXXVIII, pp. 195-203.
- PHILIBERT. HAUDUROY et CORDEY. — Les applications thérapeutiques du bactériophage de d'Hérelle. *Soc. de Path. Comparée*, p. 70.
- PHILIBERT et HAUDUROY. — Le rôle du bactériophage de d'Hérelle dans l'immunité. Ses applications thérapeutiques. *Soc. de Path. Comparée*, n° 243, 20 décembre. pp. 767-785.

- PHILIBERT, HAUDUROY et CORDEY. — Bactériophage de d'Hérelle. Ses applications thérapeutiques. *Journ. des Praticiens*, xxv.
- PLICQUE (A.-F.). — Le bactériophage intestinal. *Journ. de méd. et de chirurg.*, Paris, xciv, p. 108.
- WOLFF (L.) et JANSSEN (J.-W.). — Sur la virulence multiple du bactériophage. *Ann. Inst. Pasteur, Paris*, xxxvii, pp. 1064-1070.

I. — *Comptes Rendus de la Société de Biologie* —

1924. A) Tome xc, 1^{er} Semestre

- D'HÉRELLE (F.). — Sur l'autonomie du bactériophage. 12 janvier, p. 25.
- D'HÉRELLE (F.). — Sur l'état physique du bactériophage. 12 janvier, p. 27.
- PICO (C.-E.). — Action déchainante de la pancréatine dans l'autolyse microbienne transmissible. 31 mai, p. 31.
- WOLLMANN. — Recherches sur le phénomène d'Hérelle. Action de la trypsine sur le bactériophage du bacille de Shiga. 19 janvier, p. 59.
- BORDET (J.). — Apparition spontanée du pouvoir lysogène dans les cultures pures. 19 janvier, p. 96.
- FABRY (P.) et VAN BENEDEN (J.). — A propos de l'obtention de l'autolyse transmissible par antagonisme. 5 janvier, p. 109.
- FABRY (P.) et VAN BENEDEN (J.). — Sérum antilytique et antisérum antilytique. 5 janvier, p. 111.
- CRUZ (J. da Costa). — Sur l'influence des électrolytes dans la lyse par le bactériophage. 1^{er} octobre 1923, p. 236.
- LISBONNE et CARRÈRE. — Sur l'apparition spontanée du pouvoir lysogène dans les cultures pures. A propos d'une note de J. Bordet. 2 février, p. 265.

- HAUDUROY (P.). — Sensibilisation d'animaux à certaines infections par une vaccination anti-bactériophage. 2 février, p. 290.
- D'HÉRELLE. — Sur la constance des propriétés du bactériophage. 23 février, p. 481.
- CIUCA (M.). — Lyse transmissible en l'absence d'électrolytes libres. 23 février, p. 321.
- CAUBLOT (P.). — Le bactériophage du pneumobacille de Friedlander. 8 mars, p. 622.
- GRATIA (A) et RHODES (B.). — Sur l'action lytique des staphylocoques vivants sur les staphylocoques tués. 8 mars, p. 640.
- BRUTSAERT (P.). — L'agglutination des microbes résistants. 8 mars, p. 645.
- BRUTSAERT (P.). — Les bactériophages et les microbes dans le bouillon hypersalé. 8 mars, p. 646.
- CRUZ (J. da Costa). — Sur la nature du bactériophage. A propos d'une note de F. d'Hérelle. 6 janvier, p. 694.
- CRUZ (J. da Costa). — L'influence du P. H. sur la lyse par le bactériophage. 6 février, p. 878.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Sur les variations brusques du « Proteus HX19 » survenues sous l'influence de l'agent lytique anti HX19 et leur rapport avec les souches isolées des cobayes infectés avec le virus de passage du typhus exanthématique. 17 janvier et 7 février, p. 1106.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Recherches sur le typhus expérimental. 21 février, 6 et 27 mars. p. 1200.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Examen de quelques souches isolées de cobayes inoculés avec le bactériophage anti HX19. 21 février, 6 et 27 mars, p. 1202.
- BRUTSAERT (P.). — Le bactériophage dans les milieux gélatinés. 26 avril, p. 1292.
- HAUDUROY (P.). — Action de la gélatine sur le phénomène de d'Hérelle. 31 mai, p. 1463.

B) Tome xci, 2^e Semestre

- GOUGEROT et PEYRE (E.). — Le bactériophage dans le traitement des affections cutanées. 12 juillet, p. 452.
- GUNTZA PETROVANU. — Sur la présence du principe lytique dans l'exsudat amygdalien de diverses angines. 3 avril, 8 et 22 mai, 5 juin, p. 502.
- ZOELLER (Ch). et MANOUSSAKIS. — Kérato-conjonctivite expérimentale à bacille pyocyanique. De l'action du bactériophage anti-pyocyanique. 19 juillet, p. 548.
- ARLOING (F.) et SEMPÉ. — Propriétés empêchantes des eaux du Rhône et de la Saône sur le développement de certaines bactéries. 7 juillet, p. 667.
- GUNTZA PETROVANU. — Recherches sur l'existence du principe lytique dans la péritonite cholérique expérimentale. 19 juin, p. 735.
- GUNTZA PETROVANU. — Recherches sur l'existence du principe lytique vis-à-vis du vibrion cholérique dans la paroi de l'intestin grêle. 19 juin. p. 754.
- CRUZ (J. da Costa). — Sur le mécanisme de l'action anti-lytique du sérum anti-bactérien dans la lyse par le bactériophage. 17 avril, 23 mai, 14 juin, p. 840.
- CRUZ (J. da Costa). — Le traitement des dysenteries bacillaires par le bactériophage. 17 avril. 23 mai, 14 juin, p. 845.
- HAUDUROY (P.). — Les cultures secondaires, après filtration, dans le phénomène de d'Hérelle. 29 novembre, p. 1209.
- CIUCA (M.) et MANOLIU (E.). — Actin inhibitrice du filtrat de cultures et lyse transmissible au cours de la fièvre typhoïde. 3 novembre. p. 1224.
- HAUDUROY (P.). — Les cultures secondaires après filtration, dans le phénomène de d'Hérelle. 13 décembre, p. 1325.

- KÉPINOW (L.). — Immunité non spécifique et fugace. Action immunisante des filtrats bactériens, spécifiques et non spécifiques, sur l'infection cholérique. 20 décembre, p. 1374.
- GRATIA (A) et SARA DATH. — Propriétés bactériologiques de certaines moisissures. 6 décembre, p. 1442.

2° Autres publications

- ALPHONSI — *Soc. d'Obst. et de Gyné. de Toulouse*, 27 février.
- ARLOING, DUFOURT, BOUVIER et SEMPÉ. — Traitement d'une pyélonéphrite à colibacille par le bactériophage de d'Hérelle. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, publié dans le *Lyon Médical*, cxxxiv, 5 octobre.
- AZERAD (E.). — Le bactériophage de d'Hérelle. *Gaz. des Hôp., Paris*, xcvi, pp. 629-634.
- AZERAD (E.) et DELARUE. — *Soc. Méd. Hôp.*, janvier.
- BESREDKA. — *Presse Médicale*, 12 juillet, p. 587.
- BOULET (P.). — Le bactériophage de d'Hérelle existe-t-il ? La bactériolyse transmissible joue-t-elle un rôle dans l'immunité ? *Thèse de Montpellier*.
- BRUYNOGHE (R.). — Les bactériophages. *Arch. Intern. de Médecine Expér.*, I, fasc. 1, juillet, pp. 17-33.
- CARRÈRE (J.). — Etude du phénomène du bactériolyse transmissible. *Montpellier Méd.*, XLVI, pp. 161, 185, 209.
- DOPTER. — Bactériophage et fièvre typhoïde. *Paris Médical*, p. 510, 7 juin.
- GOUGEROT et PEYRE (E.). — Traitement des affections cutanées par le bactériophage de d'Hérelle. *Soc. de Dermatol.*, 13 novembre, publié dans le *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syphilographie*, n° 8.
- HALDEY. — Bactériophage pyocyanique. *J. of. inf. Dis.*, n° 3.

- HAUDUROY. — Le bactériophage de d'Hérelle. *Revue pratique des maladies des pays chauds*, 2^e année, tome III, n^o 6, février.
- HAUDUROY (P.). — Le bactériophage de la fièvre typhoïde. Sa présence constante dans les selles et dans le sang au moment de la convalescence. *R. de Path. Comp.*, n^o 247, 20 février, pp. 148-150.
- HAUDUROY (P.). — Etude sur une épidémie de fièvre typhoïde. *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, 25 mai. pp. 904-916.
- HAUDUROY (P.). — Les applications du bactériophage de d'Hérelle en thérapeutique et en hygiène. *Annales de Méd.*, octobre, T. XVI, n^o 4, pp. 340-358.
- MOURET. — *Thèse de Paris*.
- PHILIBERT (A.). — Ce qu'un praticien doit savoir du bactériophage de d'Hérelle et de ses applications thérapeutiques. *Clinique et Laboratoire*, n^o 1, 20 janvier, pp. 6-10.
- PHILIBERT (A.). — Le principe bactériophage (bactériophage de d'Hérelle); immunité, vaccinations. *Médecine, Paris*, pp. 191-197.
- RICHET (Charles) fils, AZERAD et DELARUE. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 12 juin.
- WAGEMANS (J.). — La recherche des bactériophages dans la nature. *Arch. Int. de Pharm., Brux. et Paris*, XXVIII, pp. 159-179.
- WAGEMANS (J.). — Sur la constitution des bactériophages et leur neutralisation. *Arch. Int. de Pharm., Brux. et Paris*, XXVIII, pp. 181-221.
- 1^o *Comptes Rendus de la Société de Biologie 1925.*
 - A) Tome XCII, 1^{er} Semestre
- ARLOING (F.) et CHAVANNE. — Propriétés empêchantes des eaux de l'Isère à l'égard de diverses cultures microbiennes. 19 janvier. p. 257,

- ARLOING (F.), LANGERON et SEMPÉ. — Recherches comparatives sur l'action de certains agents physiques sur le bactériophage, une diastase et le complément. 19 janvier, p. 260.
- CRUZ (J. da Costa). — Influence de la concentration des bactéries sur la production du bactériophage. 15 décembre 1924, p. 310.
- GRATIA (A.) et SARA DATH. — Moisissures et microbes bactériophages. 31 janvier, p. 461.
- BRUYNOGHE (R.) et MUND. — Les microbes irradiés et le bactériophage. 31 janvier, p. 464.
- ROSENTHAL (L.). — Mécanisme de l'action des lyso-bactéries. 31 janvier, p. 472.
- BAZY (L.). — Traitement des infections chirurgicales à staphylocoques par le bactériophage anti-staphylococcique. 31 janvier, p. 485.
- WOLLMAN, Eugène et Elisabeth. — Recherches sur le phénomène de d'Hérelle. Pluralité et autonomie des bactériophages. 28 février, p. 552.
- MANOLIU (E.). — Sur la présence d'un principe lytique anti-Shiga dans un exsudat pathologique dû au bacille typhique. 28 janvier, p. 724.
- KABELIK (J.). — L'influence de l'« indicateur universel » sur le bactériophage. 26 novembre, 1924, 21 janvier 1925, p. 1055.
- KABILIK (J.). — La symbiose bactériophagienne. 26 novembre 1924, 21 janvier 1925, p. 1057.
- KABELIK (J.) et KUKULA (K.). — La chimiotaxie du bactériophage. 26 novembre 1924. 21 janvier 1925, p. 1058.
- GRATIA (A.) et SARA DATH. — De l'action bactériolytique des streptothrix, 28 mars, p. 1125.
- WOLLMAN (E.) et BRUTSAERT (P.). — L'autonomie antigène des bactériophages. 9 mai, p. 1284.
- HAUDUROY (P.). — Action de la bile sur le bactériophage et importance de cette action. 23 mai, p. 1442.

- BRONISLAWA FEJGIN. — Sur la forme filtrante du bacille d'Eberth. 25 mars et 22 avril, p. 1528.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Sur les cultures secondaires du bacille typhique isolé des organes des cobayes infectés avec le virus de la fièvre typhoïde. 25 mars et 22 avril, p. 1530.

B) Tome xciii. 2° Semestre

- CRUZ (J. da Costa). — L'influence du NaCl sur le bactériophage, 2 décembre 1924, 2 février et 2 mars 1925, p. 37.
- ROSENTHAL (L.). — La lyse des bacilles diphtériques effectuée par le streptothrix. 13 juin, p. 77.
- LÉVY (M.). — Essai d'immunisation contre la typhose des souris à l'aide du bactériophage. 13 juin, p. 82.
- HAUDUROY (P.). — Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde. 13 juin, p. 100.
- RICHET (Charles) fils et HAUDUROY (P.). — Essais d'immunisation contre la typhose des souris avec le bactériophage de d'Hérelle. 27 juin, p. 222.
- BRONISLAWA FEJGIN. — Sur le principe lytique anti diphtérique. 13 mai, p. 365.
- MANOLIU (E.) et COSTIN (G.). — Eaux polluées et lyse transmissible. 29 avril et 27 mai, p. 384.
- LÉVY (M.). — Essai de traitement de la typhose murine par le bactériophage. 11 juillet, p. 395.
- LÉVY (M.). — Essai de protection de la souris contre la typhose murine par l'ingestion du bactériophage. 11 juillet, p. 396.
- GRATIA (A.) et SARA DATH. — A propos de l'action bactériolytique du streptothrix. 11 juillet, p. 451.
- GRATIA (A.) et Dorothy DOYLE. — Les effets des injections de bactériophage dans la septicémie colibacillaire expérimentale. 11 juillet, p. 453.

2° Autres publications

- ARLOING (F.), SEMPÉ et CHAVANNE. — Propriétés antimicrobiennes de diverses eaux fluviales ou marines. Pouvoir bactériophagique. *Bull. Acad. Méd.*, XCIII, n° 7, 17 février.
 - COURCOUX et HAUDUROY (P.). — Hémocultures passagèrement positives dans une fièvre typhoïde à défervescence rapide. *Soc. Méd. Hôp. Paris*.
 - GORY (M.-H.). — Action des eaux résiduaires sur quelques bacilles pathogènes intestinaux et sur le bacille du côlon. *Thèse de Paris*.
 - HAUDUROY (P.). — Le problème de la fièvre typhoïde. *Bull. Méd.*, 11 et 14 mars, pp. 289-291.
 - HAUDUROY (P.). — Le bactériophage de d'Hérelle. *Bull. Méd.*, 15 et 18 avril, pp. 439-443.
 - HAUDUROY (P.). — Le rôle du bactériophage de d'Hérelle dans la guérison de la fièvre typhoïde. *Presse Médicale*, n° 32, 22 avril.
 - HAUDUROY (P.). — Le rôle du bactériophage dans l'immunité et ses applications pratiques. *Bull. techn. des Sc. méd. et Organe de l'Institut. inter. de Bibliogr. méd.*, 1^{re} année, n° 1, Genève, avril.
 - HAUDUROY (P.). — Le phénomène des hémocultures passagèrement positives dans la fièvre typhoïde. *Soc. Méd. Hôp., Paris*.
 - HAUDUROY (P.). — *Le bactériophage de d'Hérelle*. Le François, édit., Paris, 212 p.
 - LISBONNE et BOULET. — *Soc. des Sc. méd. et biol., Montpellier*, 6 mars.
 - MEIER (J.-J.). — Un bactériophage de la fièvre aphteuse. *Recueil méd. vét.*, 15 mars, pp. 135-136.
-

Travaux publiés en langues étrangères (1)

1915. TWORT. — An investigation on the nature of the ultra-microscopic viruses. *The Lancet*, 4 décembre, pp. 1241-1243.
1916. GILDEMESTER. — Ueber Variabilitätserscheinungen des Typhus bacillus die bereits seiner Isolierung ans dem infizierten Organismus auftreten. *Centralblatt für Bakteriologie*, I Abt., Orig., LXXVIII, p. 209.
1917. GILDEMEISTER. — Weitere Mitteilungen über Variabilitätserscheinungen bei Bakterien die bereits bei ihrer Isolierung ans dem Organismus zu beobachten sind. *Centralbl. f. Bakt.*, I Abt., Orig., LXXIX, pp. 49-62.
1920. PUNTONI (V.). — I batteriofagi. *Ann. d'ig., Roma*, xxx, pp. 643-648.
1921. ARKWIGHT. — *Journal of Patho. and Bact.*, t. xxiv, p. 36.
- BAIL (O.). — Das Phänomen von d'Herelle. *Berliner Klin. Wchnschr.*, LXXII, p. 1422 ; et *Med. Klin., Berl.*, t. xvii, p. 1568.
- BAIL (O.). — Das Bakteriophage virus von d'Hérelle. *Wiener Klin. Wchnschr.*, t. xxxxiv, 18 mai, pp. 237-238.
- BAIL (O.). — Bakteriophage Wirkungen gegen Flexner und Koli Bakterien. *Wien. Klin. Wchnschr.*, t. xxxiv, 15 septembre, pp. 447-449.
- BAIL (O.). — Verein deutscher Deitze. *Deutsch. Med. Woch.*, p. 1576.

(1) Nous n'ignorons pas que nous présentons une bibliographie des travaux étrangers certainement incomplète, surtout pour les deux dernières années, mais la grande difficulté de se procurer ceux-ci sera notre excuse.

- BAIL (O.). — *Deutsch. Med. Woch.*, p. 1579.
- GILDEMEISTER (E.). — Ueber das d'Herellesche Phänomen. *Berl. Klin. Wochenschrift*, t. LXIII, 14 novembre, pp. 1355-1358.
- GJORUP (T.). — [Sur le bactériophage intestinale]. *Hosp. Tid. Kobenh.*, LXIV, pp. 214, 234.
- GRATIA (A.). — Studies on the lytic agent of Bordet and Ciuca. *Proceed Soc. f. exper. Biol. a. med.*, t. XVIII, mars, p. 192.
- GRATIA (A.). — Preliminary report on a staphylococcus bacteriophage. *Proceed exp. biol. and Medicine*, t. XVIII, 20 avril, p. 217.
- GRATIA (A.). — Studies on the d'Herelle phenomenon. *J. of Exper. Medicine, Balt.*, t. xxxiv, 19 juillet, pp. 115-126.
- D'HÉRELLE. — Das bakteriophage Virus. Seine Rolle in der Immunität. *Ztschr. f. arzl. Fortbild, Iena*, XVIII, pp. 664-667.
- KÜTTNER. — Preliminary report on a typhoid bacteriophage. *Proceed Soc. f. exper. Biol. a. Med.*, t. XVIII, 16 février, p. 158.
- KÜTTNER. — On the influence of Tissue's enzymes on the bacteriophage principe. *Proceed. Exp. Biol. a. Med.*, t. XVIII, 20 avril, p. 222.
- LEOD (Mc.) et GOVENLOCK. — The production of bacteriæcidius by micro-organisms. *The Lancet*, 30 avril, pp. 900-903.
- MACHADO (A.) et CRUZ (da Costa). — Sobre a autolyse microbiano transmissivel; bacteriophago de d'Hérelle. *Brazil med., Rio de Jan.*, t. xxxv, p. 347.
- OTTO et MUNTER. — Zum d'Herelleschen Phänomen. *Deutsche Med. Wchnschr.*, t. XLVII, pp. 1579-1581.
- PUNTONI (V.). — I recenti studi sulla natura dei batteriofagi. *Ann. d'ig., Roma*, xxxi, p. 250.
- RIMPAU (W.). — Das d'Herellesche Phänomen. *Münchener Med. Wchnschr.*, LXVIII, p. 1649.

- ROSSI (L.). — Sul virus batteriofago d'Herelle. *M. Ercolani*, Torino, xxvi, pp. 381, 416 et 441.
- WATANABE (T.). — Desinfektionsversuche mit Bakteriophagen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, xxxiv, p. 522.
- WOLLSTEIN. — Studies on the phenomenon of d'Herelle with *Bacillus Dysenteriae*. *J. of. exp. med.*, t. xxxiv, novembre, pp. 467-476.
- ZINGHER (A.). — The bacteriophage reaction of d'Herelle. *Proc. N.-York Path. Soc.*, xxi, pp. 2-8.
- 1922. ARNOLD (L.). — Bacteriophage phenomena. *J. Læb. et Clin. M.*, St-Louis, viii, pp. 720 et 813.
- BACHMANN (A.) et AQUINO (L.-T.). — Sobre autolysis bacteriana transmissible en serie. *Semana med.*, Buenos-Aires, xxix, p. 432.
- BACHMANN (A.) et AQUINO (L.-T.). — Sobre el bacteriofago. *Revista d. Ass. Med. Argentina*, t. xxv, avril.
- BACHMANN (A.). — El bacteriofago de d'Herelle. Comprobacion di su existencia entre nososbios. Sa presencia en las pozos ciegos. *Prensa Medica Argentina*, 20 mars.
- BAIL (O.). — Elementarbakteriophagen des Shigabazillus. *Wien. Klin. Wschnschr.*, xxxiv, pp. 722, 743 et 765.
- BAIL (O.) et WATANABE (T.). — Ueber Misch. bakteriophagen. *Wien. Klin. Wschnschr.*, xxxv, pp. 169-172.
- BAIL (O.) et WATANABE (T.). — Versuche über spezifische Bakteriophagenwirkung. *Wien. Klin. Wsch.*, xxxv, 20 avril, pp. 362-365.
- BEIJERICH. — *Chemisch Weekblad.*, Amsterdam, 25 novembre
- BERGSTRAND (H.). — [Sur le phénomène de Twort d'Hérelle]. *Svensk. Läk-Sällsk. Handl.*, Stockholm, LVIII, pp. 24-37.

- BERTARELLI (E.). — Il batteriofago nella biologia e nella medicina. *Med. ital., Milano*, III, pp. 250-253.
- BORDET (J.). — Concerning the theories of the so called « Bacteriophage ». *Brit. Med. Journ.*, II, pp. 296-299.
- CALLOW. — Bacteriophage phenomena with staphylococcus aureus. *J. Infect. Dis., Chicago*, XXX, pp. 643-650.
- CRUZ (J. Da Costa). — Sobre a autolyse microbiana transmissivel ; bacteriofago de d'Herelle. *Brazil med., Rio de Jan.*, XXXVI, pp. 45-47.
- CRUZ (J. Da Costa). — Sobre a lyse microbiana transmissivel (bacteriofago de d'Herelle). *Brazil med., Rio de Jan.*, XXXVI, p. 96.
- CRUZ (J. Da Costa). — Sobre a lyse microbiana transmissivel (bacteriofago de d'Herelle). *Brazil med., Rio de Jan.*, XXXVI, pp. 131-133. Ou : *Mem. d. Inst. Oswaldo Cruz., Rio de Jan.*, XIV, pp. 104-106.
- DAVISON. — *Abstracts of bacteriology*, T. VI, p. 27.
- DAVISON. — Observations on the properties of bacteriolysants (d'Herelle's phenomenon, bacteriophage, bacteriolytic agent, etc...), *J. Bact., Balt.*, VII, pp. 475-504.
- DAVISON. — *Am. Journ. dis. Child.*, XXIII, juin, p. 551.
- DOERR (R.). — Die Bakteriophagen Phänomenon von Twort und d'Herelle). *Klin. Wschnschr., Berl.*, I, pp. 1489 et 1537.
- DOERR (R.) et GRÜNINGER (W.). — Studien zum Bakteriophagenproblem. I Mitteilung Zeitliche und quantitative Beziehungen Zwischen Bakterienversuchung und Zunalisme des lytischen Agens. *Zeitschr. f. Hyg.*, T. XCVII, p. 209.
- DOERR (R.) et GRÜNINGER (W.). — Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Bakterien und Bakteriophagen (überstragbaren Lysinen) zur Galle. *Schweiz. med. Wchnschr., Basel.*, LII, pp. 761-764.

- EICHHOFF. — Ist das d'Herellesche Phänomen von Bedeutung für die Chirurgie? *Deutsche med. Wchnschr., Leipz. u. Berl.*, XLVIII, p. 756.
- EMSMANN. — Werner von Siemens und das « bakterio-phage virus ». *Ztschr. f. ärztl. Fortbild., Iena*, XIX, p. 124.
- FRIEL (A.-R.). — The d'Herelle Phenomenon. *Lancet, London*, I, 251.
- GILDEMEISTER (E.). — Weitere Untersuchungen über das d'Herellesche Phänomen. *G. Tagung d. Deutsche Vereinigung f. Mikrobiol. in Centralbl. f. Bakt.*, I, T. LXXXIX, p. 181.
- GRATIA. — The Twort phenomenon. II. Lysis and microbic variation. *J. Exper. M. Balt.*, xxxv, pp. 287-302.
- GRATIA. — The Twort phenomenon. *Soc. of exp. Med., mars.*
- HAJOS (K.). — Beiträge zur Frage des Wachstums-schemmenden Wirkung von Bouillonkulturen. *Centralbl. f. Bakt.*, I, T. LXXXVIII, p. 583.
- D'HÉRELLE. — Discussion on the Bacteriophage (Bacteriolysin). I. The nature of Bacteriophage. *Brit. M. J., London.*, II, 9 juillet, pp. 289-293.
- IZAR (G.). — Sui cosi detti batteriophagi. *Folia med., Napoli*, VIII, pp. 1-3.
- JANZEN et WOLFF. — Studies on the bactériophagus of d'Herelle. *Proc. Konink. Akad., Amsterdam*, T. XXV, 25 février; 25 mars; 27 mai; pp. 31; 87; 171.
- JANZEN et WOLFF. — Over de reiniging der Poker-lym-phé. *Nederl. Tijdschrift wor genees-kunde*, I, H., n° 23.
- JANZEN et WOLFF. — Over den Typhus bacteriophagaag. *Nederl. Tijdschrift wor genees.* 37 VC.
- JANZEN et WOLFF. — Akademie van Wetenschappen te Amsterdam, Deel 31, 25 février; et : *Centralbl., f. Bakt et Parasit., Orig.*, T. xc, 1923, p. 6.

- JÖTTEN (K.-W.). — Ueber das sogenannte d'Herellesche Phänomen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, I, p. 2181.
- KINLEY (Mac). — Note on the d'Herelle's phenomenon; adaptation of bacteriophage antagonistic to bacillus dysenteriae and other bacilli to various cocci; development of a polyvalent bacteriolysant (Preliminary report). *J. Lab. et Clin. M., Saint-Louis*, VIII, pp. 311-317.
- KRAUS (R.) et MARREY (P.). — Experiencias sobre Bacteriophaga. *Brazil Med., Rio de Jan.*, XXXVI, pp. 227-230.
- KRAUS (R.) et GOMES (J.-N.). — Experiencias sobre Bacteriophaga. *Brazil Med., Rio de Jan.*, XXXVI, pp. 267-271.
- LEDDINGHAM. — *Brit. Med. J.*, 19 août.
- LEMOS MONTEIRO (J.). — Sobre o phenomeno de Twort d'Hérelle acção bacteriolysca e acção bacteriophagica. *Brazil Med., Rio de Jan.*, XXVI, pp. 72-74.
- LEMOS MONTERIO (J.). — Sobre a phenomene de d'Herelle; presença do principio lytico nas culturas em meio solido do bacillo anthracis, B. pestis et B. dys. Shiga-Kruse. *Brazil Med., Rio de Jan.*, XXVI, pp. 297-301.
- MAITLAND (H.-B.). — Experimenty employing a quantitative method in a study on the d'Herelle phenomenon. *Brit. J. Exper. Path., Lond.*, III, pp. 173-178.
- MIESSNER (H.) et BAARS (G.). — Bakteriolyse und das Phänomen von d'Herelle. *Deutsche tierärztl. Wchnschr., Hanov.*, XXX, pp. 207-213.
- NAL (D.). — Il batteriofago di d'Herelle. *Bioch. e terap. sper., Milano*, IX, pp. 54-64.
- NAST (A.-G.). — The Twort-d'Herelle phenomenon. *J. Am. Inst. Hemeop., Chicago*, XV, pp. 979-986.

- OTTO (R.) et FINCKLER. — Ueber die Natur des d'Herelleschen Bakteriophagen. *Deutsche Med. Wchnschr., Leipz. u. Berl.*, XLVIII, p. 383.
- OTTO (R.) et MUNTER (H.). — Das bakteriophage Lysin, seine Beziehungen zum Bakterium und zum dem autolysin (Weitere Beiträge zum d'Herelle'schen Phänomen). *Zeitschr. für Hyg.*, xcviII, pp. 302-327.
- OTTO (R.), MUNTER (H.) et FINCKLER. — Beiträge zum d'Herellesche Phänomen. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Berl.*, xcvi, pp. 118-160.
- PFREIMBTER, SELL et PISTORIUS. — Eine neue Methodik zum Nachweis des d' « Herelleschen Virus ». *München. Med. Wchnschr.*, LXIX, p. 495.
- PICO (C.-E.). — Sobre la naturaleza del principio bacteriofago de Twort-d'Herelle. *Semana med., Buenos-Aires*, xxix, pp. 415-420.
- PICO (C.-E.). — Existe el virus bacteriofago de d'Herelle ? *Semana med., Buenos-Aires*, xxix, pp. 675-678.
- PICO (C.-E.). — Observaciones a la nota de Combiesco sobre el fenomeno de d'Herelle. *Rev. Asoc. med. Argent. Buenos-Aires*, xxxv.
- PIORKOWSKI (G.). — Beitrag zur Streptokokkenfrage. Anwendung des d'Herelleschen Phänomens auf Streptokokken. *Med. Klin., Berl.*, xviii, pp. 474-476.
- POCK-STEEN (P.-H.). — Ugesk. f. Laeger., Kopenh., LXXXIV, pp. 319-325.
- PRAUSNITZ (C.). — Ueber die Natur des d'Herelleschen Phänomens. *Klin. Wchnschr., Berl.*, i, p. 1639.
- PRAUSNITZ (C.). — Untersuchungen über den d'Herelleschen Bakteriophagen (I. Die Natur des Bakteriophagen). *Centralbl. f. Bakteriöl., I. Abt., Jena, Orig.*, LXXXIX, pp. 187-195.
- RHODES (B.). — The phenomenon of bacteriophage. *J. Lab. et Clin. M. St-Louis*, vii, pp. 288-292.

- ROMAGNOLO (C.). — Il batteriofago di d'Herelle. *Minerva Med.*, Torino, II, pp. 482-484.
- SCHLOSSBERGER (H.). — Das d'Herellesche Phänomen. *Zentralbl. f. Bakt. u. Geschlechtskr.*, Berl., IV, pp. 401-417.
- SEIFFERT (W.). — Das d'Herelle'sche Phänomen als « Exogene Autolyse des Bakterien ». *Zeitschr. f. Hyg.*, xcviII, pp. 482 et 514.
- SEIFFERT (W.). — Ein Beitrag zur Variation der Bakterien und zum d'Herelleschen Phänomen. *Centralbl. f. Bakterio.*, I Abt., Iena, Orig., LXXXIX, pp. 195-199.
- SEIFFERT (W.). — Das d'Herellesche phänomen. *Med. Klin.*, Berl., xviii, pp. 997; 1093; 1121.
- STURGES (W.-S.) et RETTGER (L.-F.). — Bacterial autolysis. *Jour. Bact.*, Balt., vii, pp. 551-577.
- TOMASELLI (C.). — Contributo allo studio del batteriofago. *Atti d. Soc. Lomb. di sc. med. et biol.*, Milano, xii, pp. 209-220.
- TWORT (F.-W.). — The bacteriophage; the breaking-down of bacteria by associated filter passing lysins. *Brit. M. J. Lond.*, II, pp. 293-296.
- WATANABE (T.). — Ueber die Natur des Bakteriophagen Virus. *Wien. Klin. Wchnschr.*, xxxv, p. 53.
- WATANABE (T.). — Ueber die Wirkung von Staphylokokken-bakteriophagen. *Wien. Klin. Wchnschr.*, xxxv, p. 603.
- WERTHEMANN (A.). — Das Verhalten der übertragbaren Lysine (« Bakteriophagen ») in der zirkulation von Kaltund Warmblütern. *Arch. f. Hyg.*, xci, p. 254.
- WOLFF (L.-K.). — *Nederl. Tijdschr. f. Geneesk.*, Haarlem, LXVI, pt. 1, pp. 479-485.
- 1923. BAIL (O.). — Beobachtungen an Kolibakteriophagen. *Med. Klin.*, Berl., xix, p. 144.

- BAIL (O.). — Versuche über die Vielheit von Bakteriophagen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Iena, Orig.*, xxxviii, pp. 57 et 164.
- BAIL (O.) et MATSUMOTO (T.). — Die Anheftungsmöglichkeit von Bakteriophagen und Bakterien. *Med. Klin., Berl.*, xix, pp. 1579-1581.
- BAIL (O.) et OKUDA (S.). — Der Abbaulebender Bakterien durch Bakteriophagen. *Arch. f. Hyg München u. Berl.*, xcii, pp. 251-291.
- BORCHARDT (W.). — Biologische Untersuchungen über die Natur des d'Herelleschen Phänomen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, ii, pp. 295-297.
- BORCHARDT (W.). — Weitere biologische Beiträge zum d'Herelleschen Phänomen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, ii, p. 791.
- BORCHARDT (W.). — Biologische Beiträge zum d'Herelleschen Phänomen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Iena, Orig.*, xxxvii, pp. 1-47.
- BORDET (J.). — Microbic transmissivel autolysis. *Brit. M. J., Lond.*, i, 3 février, pp. 175-178.
- BRONFENBRENNER (J.) et KORB (C.). — Studies on the Bacteriophage of d'Herelle. I. Is the lytic principle volatile? *Proceed. Soc. Exp. Biol. et Med., N. York*, xxi, pp. 175-177, ou : *Journ. Exp. Med.*, t. xli, janvier 1925, p. 73.
- BRONFENBRENNER (J.) et KORB (C.). — Effect of alcohol on the so-called Bacteriophage of d'Herelle. *Proc. Soc. Exper. Biol et Med., N. York*, xxi, pp. 177-179.
- CANEIK (J.). — *Casop. lék. česk., Praha*. lxii, p. 25.
- COMBIESCO. — *Thèse de Leyde*.
- CRUZ (J Da Costa). — O bacteriophago em therapeutica. *Brazil med., Rio de Jan.*, xxxvii, pp. 298-300.
- CRUZ (J. da Costa). — A influência dos electrolytos sobre a lyse pelo bacteriophago. *Brazil med., Rio de Jan.*, xxxviii, p. 341.

- DOERR (R.). — Ueber Bakteriophagen. *Schweiz. med. Wchuschr., Basel*, LIII, pp. 1009-1016.
- DOERR (R.) et BERGER. — Studien zum Bakteriophagenproblem. III. Die antagonistische Wirkung von Gelatine und Agar auf den Ablauf der Bakteriophagenreaction. *Zeit. f. Hyg.*, xcvii. p. 422.
- DOERR (R.) et ZDANSKY (E.). — Studien zum Bakteriophagenproblem. V. Mitteilung. Quantitativer und qualitativer Nachweis der Lysine. Ihr Dispersitätsgrad und die Aufteilbarkeit ihrer Lösungen. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. c., pp. 79-101.
- FLU (P.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., Haarlem*, LXVII, pt. 2, pp. 226-238.
- FLU (P.). — Die Natur des Bakteriophagen und die Bildung von Bakteriophagen in alten Bouillonkulturen pathogener Microorganismen. *Centralbl. f. Bakt.*, I, t. xc, pp. 362-373.
- FLU (P.). — Das Verhalten eines inagglutinablen Flexner Bakterium gegenüber Antiflexner Bakteriophagen. *Centralbl. f. Bakt.*, I, t. xc, p. 374.
- FRIEDBERGER (E.) et VALLEN (J.). — Ueber die Wirkung eines Typhusbakteriophagen in Gegenwart von roten Blutkörperchen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, II, p. 1649.
- GILDEMEISTER (E.) et HERZBERG (K.). — Ueber das d'Herellesche Phänomen, III Mitteilung. *Centralbl. f. Bakt.*, I, t. xci, p. 12.
- HAJOS (K.). — Zur Natur des d'Herelleschen Phänomen. Bernerkungen zur Mitteilung von Putter und Vallen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, II, p. 931.
- HAJOS (K.). — Untersuchungen über die Natur der bakteriophagen Substanz. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Iena, Orig.*, xxxvii, p. 147-151.
- D'HÉRELLE (F.). — Autolysis and bactériophagis. *J. Stat. Med., Lond.*, xxxi, pp. 461-466.

- JANZEN (J.-W.) et WOLFF (L.-K.). — Ueber den Typhus-bakteriophag. *Central. f. Bakteriolog.*, I. Abt., *Iena*, *Orig.* xc, pp. 6-12.
- JANZEN (J.-W.) et WOLFF (L.-K.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, *Haarlem*, LXVII, pt. 1, pp. 2107-2113 et pt. 2, pp. 147-150.
- JENEY (V.). — Experimentelle Untersuchungen über antagonistische Wirkungen innerhalb der Typhus Coligruppe. *Zeitschr. f. Hyg.*, T. c, p. 47.
- KENDALL (A.-I.). — Bacterial parasitism, bacterial pathogenism and resistance to bacterial infection. *J. Infect. Dis.*, *Chicago*, XXXII, pp. 341-354.
- KING (D.-S.). — The Twort-d'Herelle phenomenon (bacteriophagy); its possible relation to therapeutics. *Med. Clin. N. Am.*, *Phila.*, VII, pp. 883-908.
- KINLEY (E.-B.-Mc.). — The bacteriophage in the treatment of infection. *Arch. Med.*, *Chicago*, XXXII, pp. 899-910.
- KINLEY (E.-B.-Mc.). — The relation of digestive enzymes and ferments to the phenomenon of d'Herelle. *J. Bact.*, *Balt.*, VIII, pp. 543-550.
- KINLEY (E.-B.-Mc.). — *J. of Laboratory and in Med.*, T. VIII, p. 311.
- KRODVELD (S.-M.). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, *Haarlem*, LXVII, pt. 1, pp. 1228-1232.
- KUTTNER (A.-G.). — Bacteriophage phenomena. *J. Bact.*, *Balt.*, VIII, pp. 49-101.
- MATSUMOTO (T.). — Ueber die Vielheit von Bakteriophagen. *Wien. Klin. Wchnschr.*, XXXVI, pp. 759-762.
- MEULI (H.). — Studien zum Bakteriophagenproblem. II. Die Konzentration des lytischen Prinzips und ihre Beziehungen zum Ablauf der Bakteriophagenreaktion. *Zeitschr. f. Hyg.*, T. xcix, pp. 46-64.
- NAKAMURA (O.). — Die Hemmung der Bakteriophage-wirkung durch Gelatine. *Arch. f. Hyg.*, T. xcii, p. 61.

- NAKAMURA (O.). — Das Verhalten von Bakteriophagen in Gelatine. *Wien. Klin. Wchnschr.*, xxxvi, p. 86.
- NELSON BARBOSSA. — Acção curativa do bacteriophago estaphylococcico. *Brazil med., Rio de Jan.*, xxxvii, 2 juillet, p. 297.
- OLSEN (O.) et YASAKI (Y.). — Die Flüchtigkeit des d'Herelleschen übertragbaren lytischen Agens. *Klin. Wchnschr., Berl.*, II, pp. 1879-1881.
- OKUDA (S.). — Ueber Pyozyaneusbakteriophagen. *Wien. Klin. Wchnschr.*, xxxvi, pp. 125-128.
- OKUDA (S.). — Pyozyaneusbakteriophagen. *Arch. f. Hyg., München u. Berl.*, xcii, pp. 109-138.
- OKUDA (S.). — Weitere Untersuchungen an Pyozyaneusbakteriophagen. *Wien. Klin. Wchnschr.*, xxxvi, p. 638.
- OTTO (R.). — Das sogenanuten d'Herellesche Phänomen. *Ztschr. f. arztl. Fortbild., Iena*, xx, pp. 253-261.
- OTTO (R.) et MUNTER (H.). — Weitere Untersuchungen zum d'Herelleschen Phänomen. *Zeitschr. f. Hyg., t. c.*, p. 402.
- OTTO (R.) et SUKIENNIKOWA (N.). — Bakteriophalysin und Paragglutination. *Zeitschr. f. Hyg., t. ci*, p. 119.
- PONDMMANN. — Proeven tot het verkrijgen van het verschijnsel van d'Herelle nit reïnculturen van bacterien. *Leyde, Hilder C. de Boer*. jv. 80 p. 8°.
- PUTTER (E.) et VALLEN (S.). — Zur Natur des d'Herelleschen Phänomen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, II, pp. 339 et 1072.
- RACCHINSA (S.). — Il batteriofago in rapporto all' autosterilizzazione de la terreno. *Ann. d'ig. Roma*, xxxiii, pp. 396-399.
- RIGOBELLÓ (G.). — *Il batteriofago*. Pavia, 257 p., 8°.
- SARDJITO. — *Thèse de Leyde*.

- SCHEIDEGGER (E.). — Studien zum Bakteriophagenproblem. IV. Mitteilung. Der Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf des lytische Agens und den Ablauf der übertragbaren Bakteriolyse. *Zeitschr. f. Hyg.*, xcix, p. 403.
- SEIFFERT (W.). — Neue Untersuchungen über den Charakter des d'Herelleschen Phänomen. *Med. Klin. Berl.*, xix, p. 833.
- SEISER (A.). — Untersuchungen über das Phänomen von d'Herelle. *Arch. f. Hyg., München u. Berl.*, xcii, pp. 189-210.
- SURANYI (L.) et KRAMA (E.). — Ueber das Vorkommen des d'Herelleschen Bakteriophagen in Sänglingstühlen. *Monatschr. f. Kinderh., Leipz.*, xxvi, pp. 392-400.
- TOMASELLI (C.). — Contributo alla studio del batteriofago. *Soc. Lombarda di Science mediche, Milano*, 4 mai, p. 53.
- WALLE (N. Van der). — *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., Haarlem*, lxxvii, pt. 2, pp. 589-608.
- WATANABE (T.). — Desinfektionsversuche mit Bakteriophagen. *Arch. f. Hyg.*, t. xcii, p. 1.
- WATANABE (T.). — Serologische Untersuchungen an Shigabakteriophagen. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Jena, Orig.*, xxxvii, pp. 106-147.
- 1924. ANGERER (Von K.). — Beiträge zum Bakteriophagenproblem. *Arch. f. Hyg., München u. Berl.*, xcii, pp. 312-324.
- ASHESHOV (Igor-N.). — Experimental studies on the bacteriophage. *J. Infec. Dis., Chicago, mai*, xxxiv, pp. 536-548.
- BLAIR (J.-E.). — A lytic principle (bacteriophage) for *Corynebacterium Diphtheriae*. *Journ. Inf. Dis.*, t. xxxv, octobre.
- BURGERS et BACHMANN (W.). — Bakteriophagenstudien. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Berl.*, ci, pp. 350-361.

- DOERR et ROSE (G.). — Die Thermoresistenz der übertragbaren Lysine (Bakteriophagen). *Schweiz. med. Wchnschr., Basel.*, liv., pp. 10-13.
- GERRETSEN (F.-C.) et GRYNs (A.). — Das Vorkommen eines Bakteriophagen in den Wurzelknöllchen die Leguminosen. *Centralbl. f. Bakteriöl.*, 2 Abt., Iena, LX. pp. 311-316.
- GILDEMEISTER (E.) et HERZBERG (K.). — Ueber das d'Herelleschen Phänomen. IV. *Centralbl. f. Bakt.*, I, xci, p. 228.
- GILDEMEISTER (E.) et HERZBERG (K.). — Zur Frage der Destillierbarkeit und Flüchtigkeit der d'Herelle Lysine. V. Ueber das d'Herelleschen Phänomen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, III, p. 186.
- HADLEY (P.). — Transmissible lysis of bacillus pyocyaneus. *Papers Mich. Acad. Sc. Arts et Lett., N. York*, III, pp. 316-318; ou : *Journ. of Inf. Dis.*, t. xxxiv, mars p. 260.
- IKOMA (T.). — Studien über Bakteriophagenwirkung. *Centrabl. f. Bakteriöl.*, 1 Abt., Iena, *Orig.*, xci, pp. 413-423.
- JONESCO-MIHAIESTI (C.). — Studies on the Twort-d'Herelle phenomenon. *Journ. Exp. Med.*, t. xl, septembre, p. 317.
- KINLEY. — Further notes on d'Herelle's phenomenon. *J. Lab. et Clin. M., St-Louis*, ix, pp. 185-193.
- LEHNDORFF (H.). — Therapeutische Anwendung der bakteriophagen Lysins (Twort-d'Herelle) bei kinder krankheiten, *Wien. Med. Wchnschr.*, LXXIV, pp. 1051-1054.
- LEPPER (Elisabeth). — On the mode of production of bacteriophage. *Brit. J. Exper. Path., Lond.*, iv, pp. 53-68.
- LEPPER (Elisabeth). — The rate and progress of bacteriophage action. *Brit. J. Exper. Path., Lond.*, iv, pp. 204-213.

- MARCUSE (K.). — Grundlagen und Aufgaben der Lysintherapie (d'Herelles Bakteriophagen). *Deutsche med. Wchnschr., Leipz. u. Berl.*, T. L, pp. 334-336.
- MARCUSE (K.). — Untersuchungen über das d'Herelleschen Phänomen I. Mitteilung. Zur Methodik der Konserwierung des Lisins. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Berl.*, CI, pp. 375-387.
- MARCUSE (K.). — Untersuchungen über die Bedeutung der Lenkocyten für das d'Herellesche Phänomen. *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Berl.*, C II, pp. 206-209.
- MARSHALL (M.-S.). — The quantitative estimation of bacteriophage. *Papers Mich. Acad. Sc., Arts, et Lett., N. York.* III, pp. 327-332.
- MATSUMOTO (T.). — Versuche über die Vermehrung von Bakteriophagen. *Centralb. f. Bakteriöl.*, 1 Abt., Iena, Orig., xci, pp. 413-423.
- MEISNER (G.). — Ueber Bakteriophagen gegen Cholera-vibrien. *Centralbl., f. Bakt., Orig.* I, xci, 14 janvier, p. 149.
- MIESSNER (H.) et BAARS (G.). — Das d'Herelleschen Phänomen an Rotlaufbakterien. *Deutsche tierarztl. Woch.*, 1^{re} novembre.
- MUCH. — *Mediz Klinik*, pp. 345 et 417.
- PEREIRA. — *Thèse de la Faculté de Porto Alegre*, décembre.
- REICHERT (F.). — Untersuchungen über das d'Herellesche Phänomen. *Centralbl. f. Bakt.*, T. xci, pp. 235-267.
- SCHILLER. — *Centralbl. f. Bakt., Orig.*, I Abt., T. xci, p. 68 et T. xcii, p. 124.
- SCHNABEL (A.). — Die Uebertiagung allergischer zustände bei Bakterien. Ein neuer gesichtspunkt für das Twort-d'Herellesche Phänomen. *Klin. Wchnschr., Berl.*, III, pp. 566-568.

- SEIFFERT (W.). — Der Charakter des d'Herellesche Phänomens. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap., Iena, Orig.*, xxxviii, pp. 292-355.
 - SMITH. — *Brit Med. Journ.*, 12 juillet, n° 3315.
 - VIOLATO (A.). — Sul comportamento del batteriofago nei diversi tratti dell' intestino umano. *Cultura med. mod., Palermo*, III, pp. 334-348.
 - WEISS (E.) et ARNOLD (L.). — A study of antigenic properties of bacteriophage. *J. Infect. Dis., Chicago, mars*, xxxiv, pp. 317-327.
 - WEISS (E.) et ARNOLD (L.). — A study of bacteriophage with antibacteriophagic serum. *Journ. Infect. Dis., Chicago*, xxxv, novembre, p. 505.
 - WEISS (E.) et ARNOLD (L.). — The Twort-d'Herelle Phenomenon. The resemblance of bacteriophage to toxins and ferments. *Journ. Infect. Dis.*, xxxv, décembre, p. 603.
 - ZDANSKY E.). — Ueber die Bedeutung der Salze für die übertragbaren Lysine (Bakteriophagen). *Wien. Klin. Wchnschr.*, xxxvii, p. 141.
 - 1925. ARKWRIGHT (J.-A.). — The source and characteristics of certain cultures sensitive to bacteriophage. *Brit. J. Exp. Path., Lond.*, V, pp. 23-33.
 - BAIL (O.). — *Deutsche Med. Wochenschrift.*, n° 1.
 - GJORUP (E.). — *Acta Med. Scand.*, supplém. VII, p. 365.
 - LEPPER (Elisabeth). — The reproduction of bacteriophage when the sensitive organism is grown in a sympathic medium. *Brit. J. Exper. Path., Lond.*, V, pp. 40-46.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
<i>Première Partie.</i> — Le principe Bactériophage en Bactériologie - en Pathologie - en Théra- peutique.....	13
Chapitre premier. — Historique - Le phéno- mène. Caractères et propriétés.....	15
Chapitre II.— Nature du principe bactério- phage.....	36
Chapitre III.— Le pouvoir thérapeutique du principe bactériophage - Son rôle dans l'immunité	45
<i>Deuxième Partie.</i> — Le Bactériophage et les eaux	53
Chapitre premier.— Recherches personnelles	55
Chapitre II.— Son rôle possible dans la stéri- lisation spontanée des eaux fluviales et marines.....	79
Conclusions.....	83
Bibliographie	87
Travaux publiés en langue française jusqu'en juillet 1925.....	87
Travaux publiés en langues étrangères	102
